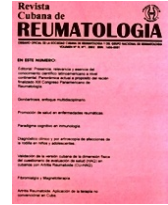


# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XIV Número 21, 2012 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



## ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

### Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana

### Clinical-epidemiological characterization and early treatment in the early rheumatoid arthritis

Prada Hernández D. M \*, Santana Hernández I \*\*, Molinero Rodríguez C \*\*\*, Gómez Morejón J A. \*\*\*, Milera Rodríguez JM\*\*\*, Hernández Cuellar M V.\*\*\*\*\*

\* Especialista de 1er grado en MGI, 2do grado en Reumatología

\*\* Especialista Primer Grado MGI y en Reumatología

\*\*\* Especialista de 1er grado Medicina Interna y 2do grado Reumatología

\*\*\*\* Especialista Primer Grado Inmunología

Centro de Reumatología. Departamento de post grado de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, Facultad de medicina 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

#### RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano y oportuno es bien conocido, más si de entrada se inicia con una droga modificadora de la enfermedad. Esta terapia previene el daño estructural en la fase temprana de la enfermedad y la pérdida ulterior de la función, un retraso de semanas o meses en el inicio de las drogas modificadoras de la enfermedad, en especial durante los dos o tres primeros años de la enfermedad, se acompaña de una menor calidad y magnitud de respuesta y por tanto de una pérdida marcada de la calidad de vida.

**Objetivos:** Caracterizar el comportamiento clínico de la artritis reumatoide temprana y la respuesta al tratamiento con methotrexate.

**Método:** se realizó en el Centro de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, un estudio observacional descriptivo, longitudinal y prospectivo en 21 pacientes ingresados a los cuales se les diagnosticó artritis reumatoide temprana en el período de Enero a Junio 2007. Los pacientes fueron evaluados clínicamente de forma periódica, hasta la semana 48 demostrándose la respuesta satisfactoria al tratamiento escalonado con methotrexate según la correlación existente entre HAQ, DAS 28 y ACR mediante tests de Spearman.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino (85.7 %), el debut de esta entidad fue más frecuente entre los 36 y 45 años de edad (57.1 %) en pacientes blancos (61.9 %) Los factores predictores de mal pronóstico más frecuentes fueron: el HAQ inicial >1, el sexo femenino y el factor reumatoideo positivo. El patrón de inicio fue el poliarticular, siendo las muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsofalángicas las articulaciones más afectadas.

**Conclusiones:** En la evaluación inicial predominó la actividad inflamatoria moderada y alta; la discapacidad moderada y severa. Todos los pacientes reportaron beneficios clínicos con el uso del methotrexate en monoterapia (respuesta ACR  $\geq$  20, predominando en la evaluación final a las 48 semanas, la proporción de pacientes con ACR70 (70 % de beneficio).

Palabras clave: artritis reumatoide temprana, tratamiento precoz, drogas modificadoras de la enfermedad, methotrexate

## ABSTRACT

**Introduction:** Early diagnosis and treatment is well known specially if it starts with disease modifying anti-rheumatoid drugs. This therapy prevents structural damage and functional disability at the early stage of the disease. Delaying treatment (weeks or months) during the first years of the disease correlates with a less response and a worse quality of life.

**Objective:** To define clinical behavior in early rheumatoid arthritis and its response to methotrexate.

**Methods:** An observational –descriptive-longitudinal and prospective study was carried out in 21 patients with early rheumatoid arthritis diagnosis established from January to June 2007 admitted at the Rheumatology Center of the 10 de Octubre Clinical Hospital. These patients were clinical and systematically evaluated till the 48<sup>th</sup> week finding a well response to increasing methotrexate according to the correlation between HAQ CU, DAS 28, and ACR by Spearman test.

**Results:** Most patients were female (85.7 %), the onset of the disease was more frequent between 36 and 45 years of age (57.1 %) and in white patients (61.9 %). Bad prognosis factors were: initial HAQ more than 1, female, and positive rheumatoid factor. Clinical manifestations were poliarticular mainly wrists, metacarpophalangeals, proximal interphalangeals, and metatarsophalangeals.

**Conclusions:** Initially inflammatory activity and disability were moderate and severe but they got better after therapy. All the patients reported clinical benefits with the use of the metotrexate in monoterapia (response ACR.  $\geq$  20), prevailing in the final evaluation to the 48 weeks, the proportion of patient with ACR70 (70 % of benefit).

**Keywords:** early rheumatoid arthritis, early treatment, disease modifying anti-rheumatoid drugs, methotrexate.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de causa desconocida, que afecta de modo principal las membranas sinoviales de múltiples articulaciones. Esta enfermedad tiene una gran cantidad de manifestaciones tanto articulares como extraarticulares (anemia, pericarditis, miocarditis, pleuritis, fibrosis intersticial, bronquitis obliterante, vasculitis, entre otras). Suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad.

La susceptibilidad para padecerla está determinada de manera genética.<sup>1</sup> El crédito por la primera descripción de Artritis Reumatoide suele atribuirse a Landré Beauvais que en su tesis presentada en París en 1800 describió a nueve mujeres que tenían una enfermedad que él consideraba ser una variante de la gota y que, por lo tanto, denominó "Gouthe Asthenique primitive."<sup>2</sup> En 1867, Charcot describió tres paradigmas de la AR: su elevada frecuencia en mujeres, en las clases menos favorecidas y que constituye una de las causas más frecuentes de admisión hospitalaria. La primera descripción detallada de la enfermedad la realizaron Nichols y Richardson en 1909, que descubrieron 65 casos de artritis deformante crónica no

tuberculosa.<sup>1,2</sup> El término de AR fue aceptado en 1942 por la American Rheumatism Association (actualmente American College of Rheumatology, ACR).<sup>1,2,3</sup>

La AR presenta una distribución universal con una prevalencia prácticamente constante en todas las latitudes que de forma global ha sido estimada en 1 %. No obstante, en algunas comunidades étnicas como la de ciertos grupos nativos americanos esta prevalencia se encuentra claramente aumentada, mientras que en algunas regiones asiáticas está descendida<sup>(4)</sup>. Actualmente, las cifras en España y Francia muestran una prevalencia de alrededor del 0,5 %. En América Latina, es de un 0,4 %, siendo más frecuente en el sexo femenino en proporción de 8:1.<sup>5,6</sup>

En Cuba, se desarrolló el estudio epidemiológico comunitario COPCORD, particularmente para la AR quedó fijada dicha prevalencia en 1.24 % con un intervalo de confianza 0.89 a 1.7.<sup>7,8</sup>

Esta entidad provoca diversos grados de sufrimiento, deterioro de la calidad de vida e incapacidad en quienes la padecen. Del

total de los pacientes, de un 5 a 20 % presentan un curso autolimitado y otro 5 a 20 % presentan una forma clínica mínimamente progresiva. Por tanto, entre 60 % y 90 % de los pacientes que la padecen, tienen una evolución clínica de deterioro progresivo requiriendo de múltiples consultas médicas y hospitalizaciones más frecuentes. Hay pruebas convincentes de que el daño irreversible de la articulación ocurre temprano en el curso de la enfermedad (a menudo más rápido durante los primeros 6-12 meses), y por lo tanto, el conservador enfoque de "esperar y ver" hoy es absolutamente inaceptable. Dentro de los primeros 2 años después de la aparición, el 50-70% de los pacientes han desarrollado erosiones radiológicamente evidente.<sup>9,10,11</sup>

Durante el proceso inflamatorio crónico se produce una marcada hiperplasia de la membrana sinovial que culmina con la transformación en un tejido de granulación agresivo (pannus), llegando al estadio terminal de la AR que conduce a la destrucción de tendones, ligamentos, cartílago y hueso. El diagnóstico de esta entidad debe hacerse lo más temprano posible, pues las erosiones se ven en el 75 % de los pacientes a los 2 años de su inicio. Si se detecta y empieza a tratar la enfermedad antes de los 3 meses, menos del 10 % la presenta.<sup>12,13,14</sup>

La definición de cuando considerar que estamos frente a una AR de comienzo reciente ha tenido variaciones que ha dependido de los distintos autores que han trabajado en el tema. Algunos fijan los límites de la AR temprana hasta en 3 años a partir del inicio de los síntomas. Sin embargo, dado que muchas veces el daño ya se está produciendo en ese periodo, tiene más sentido si se considera como AR temprana el primer año transcurrido desde el inicio de los síntomas. Otros autores han acuñado el término de AR muy temprana, incluyendo la artritis de pocas semanas a pocos meses de evolución. Este punto no es menor puesto que si bien el diagnóstico de la AR sigue siendo clínico, en la práctica médica habitual se establece al reunir el cumplimiento de 4 de los 7 criterios de la clasificación diagnóstica del ACR.<sup>15,16</sup>

El seguimiento del paciente con AR en la clínica diaria debe incluir una valoración de la actividad inflamatoria y de la capacidad funcional, que nos sirven para valorar la respuesta terapéutica. Además debe incluirse una valoración radiológica anual de manos y pies.<sup>3</sup> La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento.<sup>15</sup>

La ACR establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR.<sup>17</sup> Para definir remisión lo lógico es utilizar las mismas herramientas que las empleadas para medir la actividad de la enfermedad, en este caso, con el uso de índices compuestos

como el DAS (Disease Activity Score) y el SDAI (Simplified Disease Activity Index). Además de la remisión, que es importante pero difícil de conseguir, se diferencian otras categorías de actividad clásicamente definidas como baja, moderada y alta.<sup>15,16,18</sup> El DAS28, para 28 articulaciones, es el índice de actividad que más se ha usado y que también ha sido validado, además es el de más fácil y rápido uso en la consulta diaria.<sup>16,19,20</sup>

La discapacidad se define como cualquier restricción o deficiencia en la habilidad para desarrollar una actividad de manera o dentro del rango considerado como normal para un ser humano<sup>(21)</sup>. Se han desarrollado diversos instrumentos que tratan de cuantificar de una forma más fina y objetiva las discapacidades producidas por la AR. EL HAQ (Health Assessment Questionnaire) es probablemente el cuestionario más utilizado pues valora la capacidad funcional del individuo y la dificultad del paciente para realizar determinadas actividades cotidianas como vestirse, comer, lavarse, caminar, entre otras.<sup>22</sup> En Cuba existe una versión adaptada y validada (HAQ-CU), capaz de responder a las necesidades de contar con un instrumento clinimétrico propio, eficaz, sencillo y rápido en su aplicación, válido y confiable.<sup>23</sup>

Los criterios de respuesta al tratamiento deben ser aplicados a cada paciente de forma individual, teniendo en consideración: a) el cambio en la actividad de la enfermedad y b) su grado de actividad actual. Los más utilizados son los criterios de mejoría del ACR y la definición de respuesta de EULAR.<sup>22,23</sup> Los criterios ACR20 permiten definir la eficacia global terapéutica de un fármaco e información sobre la mejoría clínica con la aplicación del mismo, pero no tienen en cuenta la situación actual de la enfermedad.<sup>3</sup>

Los criterios de respuesta de EULAR (European League Against Rheumatism) tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los EC de pacientes con AR.<sup>3,22,23</sup>

El pronóstico de la AR depende de un conjunto de interacciones de factores genéticos, psicosociales, bioquímicos, hormonales y relacionados con el tratamiento. No todos los pacientes con AR temprana requieren terapia intensiva. La evaluación clínica debe estar dirigida para determinar los pacientes con riesgo de enfermedad persistente.<sup>24-28</sup>

Los fines del tratamiento de la AR son disminuir la actividad de la enfermedad, para minimizar la posibilidad de lesión articular, aliviar el dolor, mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida posibles. El objetivo actual del tratamiento de la AR es

inducir la remisión o, en su defecto, alcanzar una enfermedad de baja actividad inflamatoria. El tratamiento precoz y activo en las fases más iniciales de la enfermedad es fundamental para obtener buen pronóstico a largo plazo.<sup>29,30,31</sup>

El éxito del tratamiento temprano es bien conocido, más si de entrada se inicia con un DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Esta terapia previene el daño estructural en la fase temprana de la enfermedad y la pérdida ulterior de la función.<sup>27</sup> Un retraso de semanas o meses en el inicio de los FARME, en especial durante los dos o tres primeros años de la enfermedad, se acompaña de una menor calidad y magnitud de respuesta.<sup>25</sup> En el tiempo en que los FAME (Fármacos Modificadores de la Enfermedad) logren la remisión de la enfermedad, es necesario combinar un tratamiento complementario con AINES (Antiinflamatorios No Esteroides) y glucocorticoides. Estos últimos utilizados en dosis bajas y dados al inicio de la AR tienen demostradamente menos efectos adversos de lo que se pensaba. Su uso otorga alivio a los pacientes con un buen perfil de seguridad, además de disminuir la progresión radiológica varios años después de haber sido suspendidos.<sup>32-34</sup>

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con FAME, siempre que no existan razones que lo contraindiquen. La dosis es de 7.5 – 25 mg por semana por vía oral o parenteral. Se administra en escalamiento rápido de dosis hasta alcanzar la máxima a los 3 – 4 meses de su inicio. El efecto se empieza a manifestar de 6 - 10 semanas de iniciado el tratamiento.<sup>35</sup>

Como todos los FAME, el tratamiento con MTX exige frecuentes controles clínicos y analíticos para descartar posibles efectos secundarios. La dosis máxima de tratamiento sin la obtención de respuesta en un máximo de 3 meses, es suficiente para la determinación del fracaso terapéutico.<sup>15, 36, 37</sup> A pesar del uso adecuado de FAME e incluso a veces de la combinación de éstos, en algunos pacientes la AR no logra ser controlada. Un nuevo grupo de agentes que ha demostrado poderosos efectos sobre los mecanismos de inflamación y daño de la AR son los denominados agentes biológicos. Entre estos se cuentan aquellos que actúan sobre el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Abatacept), tienen el inconveniente de su alto costo.<sup>38-42</sup>

Motivados por la carencia de estudios sobre Artritis Reumatoide Temprana en el Centro de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre y basados en la importancia de su tratamiento precoz, el presente trabajo pretende hacer una caracterización clínica de esta entidad y evaluar la respuesta al

tratamiento y el perfil de seguridad del metotrexate en estos pacientes, el cual es considerado como la droga gold estándar en el tratamiento de la misma.

### **Pacientes y método**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal y prospectivo, en pacientes con diagnóstico de AR temprana que ingresaron y tuvieron seguimiento por especialistas de un Grupo Básico de Trabajo en el Centro de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre en el período comprendido entre Enero 2007 y Junio del 2007. El universo de estudio estuvo constituido por 31 pacientes, se excluyeron 10 pacientes (8 necesitaron terapia combinada y 2 abandonaron el seguimiento) por lo que la muestra quedó compuesta por 21 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión.**

Pacientes que cumplan los criterios de Artritis Reumatoide de acuerdo al American College of Rheumatology (ACR) revisados en 1987 y con un tiempo de evolución de los síntomas hasta 2 año, entre 16 y 65 años de cualquier sexo y raza, pacientes que hayan aceptado participar en la investigación a través de la firma del consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión.**

Padecimiento de alguna neoplasia maligna, infección crónica, de enfermedades hematológicas adquiridas o congénitas, de otras enfermedades reumáticas, Embarazo, puerperio y/o lactancia materna, paciente que se niegue a utilizar medidas anticonceptivas durante el estudio. Pacientes con disfunción psicológica, intelectual o sensorial que puedan impedir la comprensión y cumplimiento de los requerimientos del estudio.

### **Criterios de salida.**

Por solicitud del paciente  
Paciente que necesitara en algún momento del estudio el uso de alguna alternativa terapéutica que no sea la establecida en este trabajo.

Eventos adversos muy severos con el uso del metotrexate: (Elevación de las transaminasas (TGP, TGO) tres veces por encima del valor normal, alveolitis intersticial. Si aparece algún signo de infección, úlcera péptica, estomatitis ulcerativa, leucopenia (por debajo de 4000) o trombocitopenia (por debajo de 100000), reacciones anafilactoides.

### **Técnicas de procesamiento**

#### **Protocolo de tratamiento:**

Se utilizó el methotrexate (MTX), en un rango de dosis entre 7.5–25 mg semanales. Se comenzó el tratamiento con dosis de

7.5 mg semanales, la cual fue incrementada o no de acuerdo a los criterios de respuesta a la terapéutica hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg semanales. Además del MTX se utilizó prednisona a dosis de 10 mg diarios, dosis única matinal durante los 3 primeros meses del tratamiento como terapia de *punteo*. Se suministró a cada paciente ácido fólico a razón de 1mg diario. La dosis promedio de methotrexato utilizada fue de 12.5 mg / semana.

#### **Evaluación clínica:**

A los pacientes que formaron parte del estudio se les realizó una encuesta en la cual se recogieron las características sociodemográficas, enfermedades asociadas y el tiempo de aparición de los síntomas antes de incluirse en estudio.

Fueron evaluados por el investigador durante un período de 1 año, a partir de la inclusión. Se evaluó la actividad de la enfermedad; según el valor (DAS 28), el grado de discapacidad funcional utilizando el cuestionario HAQ-CU (antes y después de iniciado el tratamiento, en las semanas 4, 8, 12, 24, 36, 48) y la respuesta al tratamiento según criterios ACR a partir de la 4 semana. .

#### **En cada consulta se evaluaron los siguientes parámetros:**

Signos Vitales (temperatura, presión sanguínea, pulso), evaluación de síntomas y signos de exacerbación de la enfermedad, conteo de las articulaciones inflamadas, conteo de las articulaciones dolorosas. evaluación del dolor por el paciente (EAV), evaluación global por el paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación global por el médico de la actividad de la enfermedad, versión Cubana del Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-CU)

Evaluación del comportamiento de la enfermedad según actividad clínica.

La evaluación de la actividad clínica se realizó mediante la aplicación del DAS 28 un índice compuesto que utiliza el recuento de 28 articulaciones que permiten la combinación de varias variables clínicas mediante una relación matemática Una cifra del DAS 28 por encima de 5.1 supone una actividad de la enfermedad elevada, mientras que una cifra del DAS 28 por debajo de 3.2 indica una actividad de la enfermedad baja. La remisión se consigue con una cifra del DAS 28 menos que 2.6.<sup>15</sup>

#### **Criterios de respuesta**

Criterios ACR: Se define un 20 % de mejoría (ACR 20) como una disminución de al menos un

20 % en el número de articulaciones dolorosas y un decremento de al menos un

20 % en el número de articulaciones inflamadas, además de un 20 % de mejoría en

3 de los 5 siguientes parámetros:

1. Evaluación del dolor por el paciente.
2. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente.
3. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico.
4. Evaluación de la capacidad funcional del paciente, HAQ.
5. Determinación de reactantes de la fase aguda (PCR, VSG).

De una manera similar, se determinó, los porcentajes de mejoría en un 50 % (ACR

50) y 70 % (ACR70).<sup>3</sup>

Los pacientes se clasificaron en dos categorías:

- Paciente respondedor: Alcanza un porcentaje de mejoría  $\geq$  del 20 %.
- Paciente no-respondedor: No alcanza un porcentaje de mejoría  $\geq$  del 20 %.

**Evaluación de la discapacidad:** Esta evaluación se realiza mediante cuestionarios autoaplicables, de los que el más empleado es el Health Assessment Questionnaire (HAQ), que consta de 20 preguntas agrupadas en 8 categorías que abarca distintos aspectos de la vida diaria, a las que se le aplica una puntuación según el grado de dificultad para su realización, pudiendo alcanzarse una puntuación final de 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad)<sup>11</sup>. El índice de discapacidad se obtiene al calcular la sumatoria del puntaje de todas las categorías respondidas en el rango de 0-3 divididas por el número de áreas, se evalúan sin discapacidad (menos de 0.5), como discapacidad ligera valores entre 0.5-1, entre 1 y 2 será evaluada de moderada y sobre 2 se considera una discapacidad funcional severa. En nuestro estudio se utilizó la versión cubana (HAQ-CU).<sup>23</sup>

#### **Evaluaciones de laboratorio**

**En la evaluación inicial** - Hemograma con diferencial, Conteo de plaquetas, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Glicemia, Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Creatinina, Proteína C reactiva (PCR), Factor Reumatoide (FR), Cituria.

**En cada consulta:** Hemograma con diferencial, Conteo de plaquetas, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Glicemia, Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Creatinina, Proteína C reactiva (PCR), Cituria.

En la evaluación inicial: Electro cardiograma (EKG).

En la evaluación inicial y al año de tratamiento: Rx de torax y Rx de manos y pies

#### **Técnicas de análisis estadístico**

El procesamiento de los datos se realizó utilizando una base de datos en Excel y mediante el programa SPSS versión 11.0.

Se emplearon medidas de resumen para datos cuantitativos (promedios). Para las variables cualitativas se confeccionaron tablas de contingencia de dos entradas y se resumieron los datos

utilizando frecuencias absolutas y relativas. Para comprobar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de la "r" de Pearson y la prueba de Spearman para las variables con escala ordinal. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

#### Consideraciones éticas

Consideraciones éticas: Los pacientes fueron informados de la investigación y los objetivos que esta perseguía. Se les comunicó que la entrada al estudio era voluntaria y de no aceptar, tendrían la garantía de recibir una atención médica adecuada, sin que esto afectara sus relaciones con el médico ni con la institución. Cada

paciente ofreció su aprobación en un acta firmada por él mismo y por el médico. La información recogida fue privada y confidencial publicando los resultados solamente de forma global y con fines científicos y docentes.

#### RESULTADOS

El 85.71 % perteneció al sexo femenino y el 14.28 % al masculino, predominando el grupo de edades comprendido entre los 36-45 años que representa el 57.14 % del total de la muestra, como se observa en la Tabla 1

Tabla 1. Pacientes con Artritis Reumatoide Temprana según edad y sexo

Edad	Sexo				Total	
	M		F		No.	%
	No.	%	No.	%		
16 – 25	0	0.00	1	4.76	<b>1</b>	<b>4.76</b>
26 – 35	0	0.00	0	0.00	<b>0</b>	<b>0.00</b>
36 – 45	1	4.76	11	52.38	<b>12</b>	<b>57.14</b>
46 – 55	2	9.52	5	23.80	<b>7</b>	<b>33.33</b>
56 - 65	0	0.00	1	4.76	<b>1</b>	<b>4.76</b>
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>14.28</b>	<b>18</b>	<b>85.71</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

El color de la piel blanco predominó (61.90 %). El 38.8 % estuvo representado por el color de la piel no blanca, tal como se observa en tabla 2.

Tabla 2. Pacientes con artritis reumatoide temprana según color de la piel y sexo

Color de piel	Sexo				Total	
	M		F		No.	%
	No.	%	No.	%		
Blanca	3	14.28	10	47.61	13	61.90
Negra	0	0.00	6	28.57	6	28.57
Mestiza	0	0.00	2	9.52	2	9.52
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>14.28</b>	<b>18</b>	<b>85.71</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

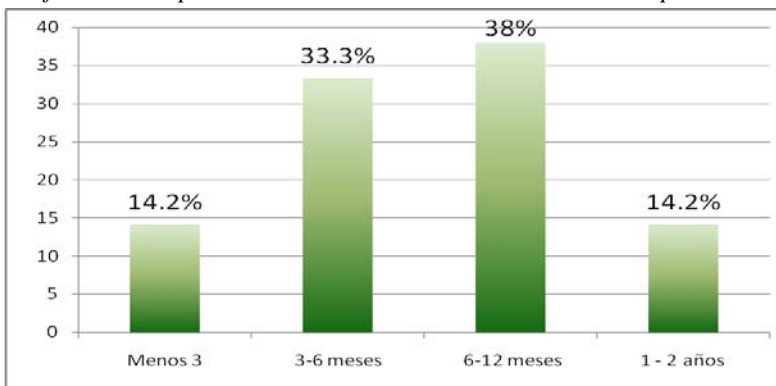
En la tabla 3 se representa el nivel educacional de los casos estudiados donde existe un predominio en los niveles medio y superior, con un 52,38 % y 33.33 % respectivamente. El menor porcentaje de pacientes correspondió a la educación secundaria, no existiendo pacientes con nivel de escolaridad primario.

Tabla 3. Pacientes con artritis reumatoide temprana según nivel educacional

Nivel educacional	No.	%
Primaria	0	0
Secundaria	3	14.28
Nivel medio	11	52.38
Nivel superior	7	33.33
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Atendiendo al tiempo de evolución de la enfermedad previo al diagnóstico; gráfico 1, se observa que el mayor porcentaje de los pacientes (38 %) presentó los primeros síntomas en un tiempo entre 6 y 12 meses, seguido por el grupo que reportan entre 3 a 6 meses (33.33 %).

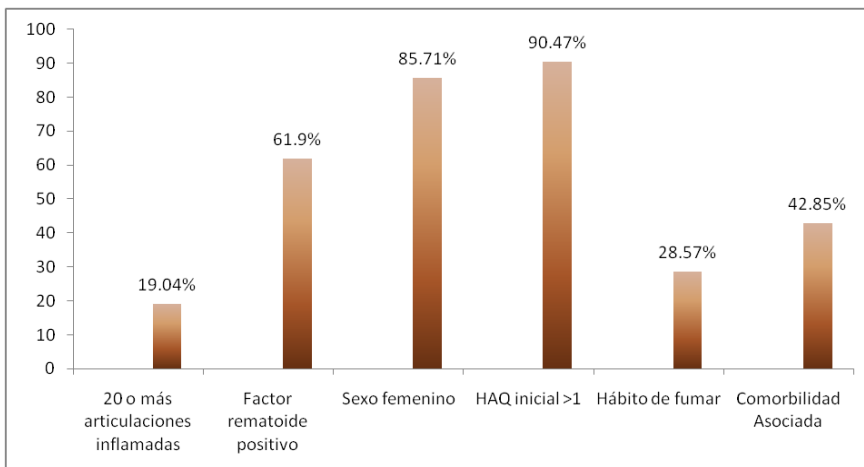
Gráfico 1. Tiempo de evolución de la artritis reumatoide temprana.



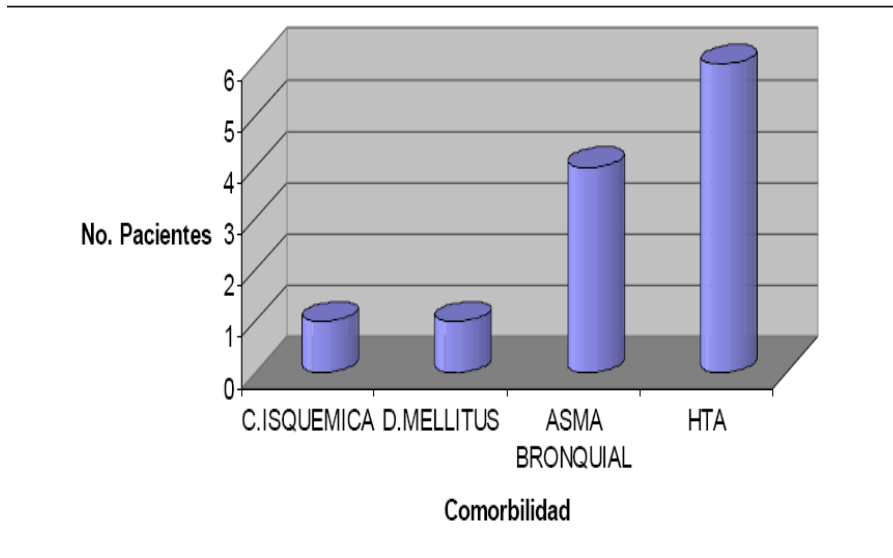
Los factores de mal pronóstico observados en la muestra estudiada se aprecian en el gráfico 2.

Los más frecuentes fueron: HAQ inicial > 1, sexo femenino y factor reumatoide positivo, con una frecuencia relativa de un 90.47 %, 85.71 % y 61.90 % respectivamente. La comorbilidad asociada fue observada en el 42.85 %, siendo de esta la hipertensión arterial la entidad más frecuente, tal como se muestra en el gráfico 3.

Gráfico 2. Factores de mal pronóstico en pacientes con artritis reumatoide temprana



*Gráfico 3. Comorbilidad asociada en pacientes con artritis reumatoide temprana*



El comportamiento clínico de la entidad se observa en la Tabla 4. Los grupos articulares más afectados fueron las articulaciones interfalángicas proximales y muñecas que estuvieron afectadas por igual en el 85.71 %; seguidas de las metacarpofalángicas con un 80.95 % y metatarsofalángicas (71.42 %). Las articulaciones menos afectadas fueron los hombros y los codos en un (37.5 %) y (25 %) respectivamente.

*Tabla 4. Grupos articulares más afectados en pacientes con artritis reumatoide temprana*

Grupo Articular	No.	%
Hombros	6	37.5
Codos	4	25.00
Muñecas	18	85.71
Metacarpofalángicas	17	80.95
Interfalángicas proximales	18	85.71
Rodillas	12	57.14
Tobillos	13	61.90
Metatarsofalángicas	15	71.42

Diferencias significativas entre los valores medios del DAS 28 para los distintos períodos de tratamiento se observan en la tabla 5 y el gráfico 4.

Se produjo una reducción gradual y progresiva de la actividad inflamatoria en la medida que avanzaron las semanas de tratamiento, siendo 5.414 (actividad alta) el valor medio del DAS 28 inicial y de 3.164 (actividad baja) en la evaluación final, a las 48 semanas de tratamiento.

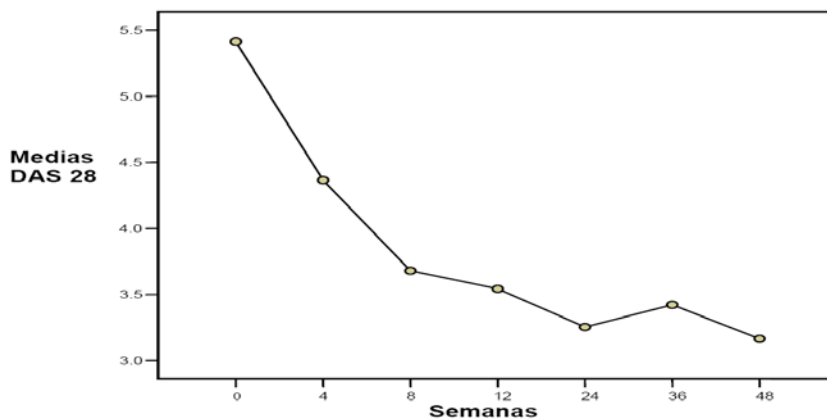


Tabla 5. Comportamiento de la actividad inflamatoria según semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana

Tiempo	DAS28 (medias)	Std. Error	95% intervalo de confianza	
			inferior	superior
inicio	5.414	0.137	5.128	5.700
4 semanas	4.365	0.211	3.925	4.804
8 semanas	3.679	0.235	3.188	4.170
12 semanas	3.542	0.165	3.197	3.887
24 semanas	3.253	0.155	2.930	3.576
36semanas	3.421	0.191	3.024	3.819
48 semanas	3.164	0.161	2.828	3.500

P<0.05

Gráfico 4: Comportamiento de la actividad inflamatoria según semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana



En la tabla 6 y el gráfico 5, se observa el comportamiento de la discapacidad estimada a través del HAQ-CU en las distintas evaluaciones realizadas a los pacientes estudiados.

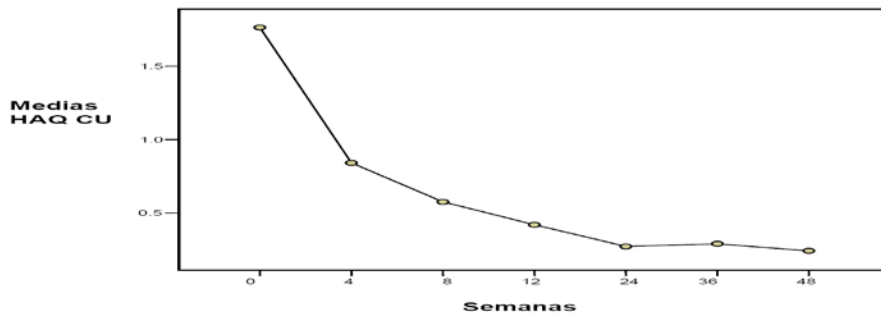
De manera significativa, existió una disminución gradual y progresiva de la misma en la medida que avanzaron las semanas de tratamiento. El valor medio del HAQ- CU inicial fue 1.76 (discapacidad moderada) y 0.24 (discapacidad ligera) en la evaluación final a las 48 semanas de tratamiento.

Tabla 6 Comportamiento de la discapacidad funcional (HAQ-CU), según semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana.

Tiempo	HAQ-CU (Medias)	Std. Error	95% intervalo de confianza	
			inferior	superior
Inicio	1.765	0.137	1.479	2.050
4 semanas	0.841	0.122	0.586	1.097
8 semanas	0.576	0.095	0.377	0.775
12 semanas	0.420	0.082	0.248	0.592
24 semanas	0.272	0.066	0.135	0.410
36 semanas	0.290	0.072	0.139	0.441
48 semanas	0.242	0.066	0.104	0.381

P<0.05

Gráfico 5 Comportamiento de la discapacidad funcional (HAQ -CU), según semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana

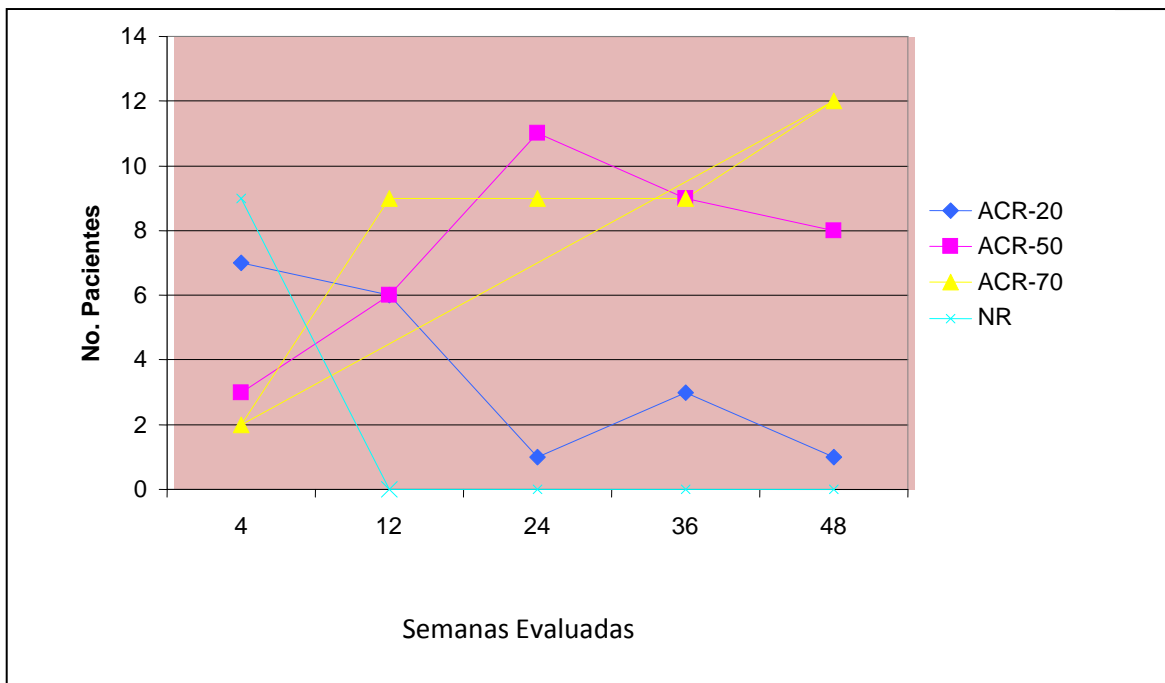


En la tabla 7 y gráfico 6, se observa como en la medida que avanzaron las semanas de tratamiento la mayor proporción de pacientes alcanzaron ACR 50 y 70, de modo que en la última evaluación todos los pacientes expresaron respuesta ACR  $\geq 20$  y más de la mitad de la muestra investigada alcanzó ACR 70 para un 57.14 %.

Tabla 7 Respuesta terapéutica según semanas evaluadas en pacientes con artritis reumatoide temprana

Respuesta al tratamiento (ACR)	Semanas evaluadas									
	4		12		24		36		48	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ACR-20	7	33.33	6	28.57	1	4.76	3	14.28	1	4.76
ACR-50	3	14.28	6	28.57	11	52.38	9	42.85	8	38.09
ACR-70	2	9.52	9	42.85	9	42.85	9	42.85	12	57.14
No alcanzó	9	42.85	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Gráfico 6 Respuesta terapéutica según semanas evaluadas en pacientes con Artritis Reumatoide Temprana.



En más de la mitad de la muestra existió una mejoría en relación a la actividad inflamatoria (Tabla 8, Gráfico 7). El 19.04 % de los casos alcanzó la remisión de la enfermedad y el 38.09 % presentó una actividad inflamatoria baja.

No existió ningún paciente con actividad inflamatoria alta. Todos los pacientes alcanzaron respuesta ACR  $\geq$  20, predominando la proporción de pacientes que alcanzaron ACR 70 (57,14 %).

El 100 % de los pacientes que se encontraban en remisión obtuvieron ACR 70. El mayor por ciento de pacientes con actividad baja alcanzó ACR 70.

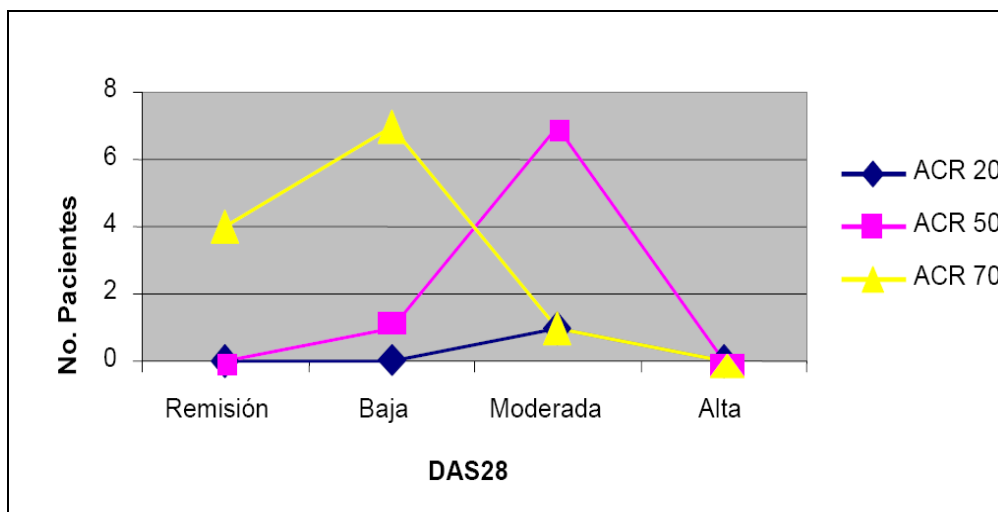
Se observa que existió una correlación inversamente proporcional (Spearman= -0,728) entre los valores del DAS 28 y la respuesta ACR, lo cual es estadísticamente significativo.

Tabla 8 Actividad inflamatoria según respuesta terapéutica en la evaluación clínica final en pacientes con artritis reumatoide temprana.

DAS 28	ACR 20		ACR 50		ACR 70		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Remisión	0	0.00	0	0.00	4	19.04	4	19.04
Baja	0	0.00	1	4.76	7	33.33	8	38.09
Moderada	1	4.76	7	33.33	1	4.76	9	42.85
Alta	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4.76</b>	<b>8</b>	<b>38.09</b>	<b>12</b>	<b>57.14</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Spearman= -0.728      p<0.01

Gráfico 7 Actividad inflamatoria según respuesta terapéutica en evaluación. Clínica final en pacientes con artritis reumatoide temprana



En la tabla 9, se refleja la actividad inflamatoria y el grado de discapacidad de los pacientes estudiados en la semana 48 de tratamiento. Como resultado se obtuvo que el número de pacientes con actividad inflamatoria alta, así como de discapacidad moderada y severa se redujo a cero. El 52.38 % de los casos investigados presentó una discapacidad ligera.

La mayoría de los pacientes con actividad baja y la totalidad de los pacientes en remisión se encontraron sin discapacidad (47.61 %). Todos los pacientes con actividad moderada presentaron discapacidad ligera.

En más de la mitad de la muestra existió una mejoría en relación a la actividad inflamatoria, puesto que en igual tabla se observa que el 19.04 % de los casos alcanzaron remisión y el 38.09 % presentó una actividad inflamatoria baja. Existió una correlación directamente proporcional entre el DAS 28 y el HAQ-CU, lo cual se aprecia en el valor de Pearson (0.814), siendo el mismo estadísticamente significativo.

Tabla 9. Actividad inflamatoria según grado de discapacidad en la evaluación final en pacientes con artritis reumatoide temprana

Actividad según DAS 28	Discapacidad							
	Sin Discapacidad		Ligera		Moderada		Severa	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Remisión	4	19.04	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Baja	6	28.57	2	9.52	0	0.00	0	0.0
Moderada	0	0.00	9	42.85	0	0.00	0	0.00
Alta	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>47.61</b>	<b>11</b>	<b>52.38</b>	<b>0</b>	<b>0.00</b>	<b>0</b>	<b>0.00</b>

Pearson = 0.814

p<0.01

## DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es más frecuente en el sexo femenino, entre la cuarta y sexta década de la vida.<sup>4</sup> Autores como Burgos Portillo, Arispe Céspedes y Arias Ledesma, describen esta entidad, mayor en mujeres que en hombres entre los 30 y 50 años de edad.<sup>30</sup> En América Latina el debut es alrededor de los 40 años de edad.<sup>5</sup> Los resultados obtenidos en esta investigación no difieren de lo señalado por estos autores, puesto que el mayor porcentaje de pacientes correspondió al sexo femenino y el debut de esta entidad fue más frecuente entre los 36 y 45 años de edad.

No existen estudios que describan la prevalencia de la AR en una raza determinada que nos permitan establecer una comparación con los resultados obtenidos, pese a ello, se ha demostrado una mayor prevalencia en individuos afroamericanos y afrocaribeños comparado con la población negra africana.<sup>43</sup> En esta investigación fue observada la coloración blanca de la piel en el mayor porcentaje de pacientes.

Otra de las características sociodemográficas de la muestra estudiada fue el nivel educacional, donde se observó un

predominio de los niveles medio y superior, no existieron pacientes con un nivel primario, resultados que se corresponden con el hecho que en Cuba la educación está al alcance de todos.

En otras investigaciones, y a diferencia de la nuestra, autores extranjeros señalan que un nivel bajo de escolaridad (inferior al secundario) constituye un factor de mal pronóstico en esta entidad.<sup>24</sup> Se describió al HAQ inicial > 1, el sexo femenino y el factor reumatoideo positivo como los factores predictores de mal pronóstico más observados en los pacientes investigados, resultados que coinciden con lo referido por autores foráneos.<sup>25,43-46</sup> EL HAQ > 1 es considerado como factor de mal pronóstico en los pacientes con AR, pues la pérdida de la capacidad funcional es junto con el dolor la consecuencia más temida de los pacientes con artritis, por lo que la valoración de la discapacidad es un desenlace muy importante en la evaluación de pacientes con AR. En el caso del sexo femenino, autores describen un incremento en la expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial inflamado, lo cual ha sugerido que los esteroides sexuales juegan un papel muy importante en la inflamación del tejido sinovial en la Artritis Reumatoide.<sup>25</sup>

Más de la mitad de los pacientes investigados tuvieron factor reumatoideo positivo siendo de vital importancia recordar que según reportes de la literatura existen estudios que vinculan su positividad con la progresión de la enfermedad, así como con la presencia de manifestaciones extraarticulares, erosiones y por tanto una enfermedad más agresiva y con poca respuesta al tratamiento.<sup>25, 46,47</sup> Otro factor de mal pronóstico observado fue el hábito de fumar, en relación a ello diversos autores entre los que se destacan: Stolt P, Klareskog consideraran que la AR en los fumadores siempre es seropositiva y el riesgo aumenta de forma directamente proporcional al tiempo del tabaquismo y permanece aún varios años después de haber dejado de fumar.<sup>28, 48</sup>

La comorbilidad asociada fue observada en el 42.85 % del total investigado, dentro de ella la entidad más frecuente fue la hipertensión arterial, asociación que otros autores reconocen no sólo como predictores de mal pronóstico, sino que también lo relacionan con un mayor índice de mortalidad en estos pacientes.<sup>49</sup>

La afectación de veinte o más articulaciones constituyó otro factor de mal pronóstico observado; el valor de este factor es reconocido por los autores como Sokka T, Willoughby J y Yazici Y., quienes en un análisis realizado en la base de datos de Artritis Temprana de Estados Unidos en el año 2003 describen que a mayor número de articulaciones afectadas mayor es el grado de actividad de esta entidad y por lo tanto peor es el pronóstico.<sup>50</sup>

Loza Cortina, Calvo Alén, Del Canto y S. Alarcón, plantean que el modelo más característico de presentación de la Artritis Reumatoide es la afectación inflamatoria poliarticular, simétrica y progresiva que afecta a muñecas y pequeñas articulaciones de manos y pies.<sup>4,51</sup>

Coincidiendo con los autores anteriores, se observó que el patrón de inicio fue el poliarticular, siendo los grupos articulares más afectados las muñecas, así como las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Las articulaciones metatarsofalángicas fueron afectadas en un porcentaje significativo. Los grupos articulares menos afectados fueron los hombros y los codos. El tiempo de aparición de los síntomas previo al diagnóstico que predominó fue posterior a los 6 meses y hasta el año de evolución. Se debe tener en cuenta que la AR en sus inicios suele ser difícil de reconocer y es complejo decidir quiénes necesitan tratamientos más potentes desde el comienzo; a su vez resulta relevante que el diagnóstico se haga lo más tempranamente posible.<sup>15,16</sup>

En la práctica clínica cobra gran valor la evaluación del tiempo de comienzo de los síntomas en relación a la actividad inflamatoria y el tratamiento, sin embargo, la mayor objeción al tratamiento temprano es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitoria, aun cuando una poliartritis que persiste más de 12 a 14 semanas tiene una alta probabilidad de evolucionar hacia la cronicidad. Por ello, aunque no reúnan los multimencionados criterios de clasificación para AR debe considerarse que se trata de las fases iniciales de una AR, más aun si son positivos al factor reumatoide o si cuentan con la presencia de otro auto- anticuerpos y en estos pacientes estaría justificado plenamente iniciar tratamiento con FAME.<sup>52</sup>

En opinión de algunos investigadores el mejor resultado se obtiene si la enfermedad se identifica en las primeras 12 semanas de su desarrollo, iniciándose tratamiento de entrada, lo cual redundaría en mejoría en costo-beneficio. Se piensa que existe una breve y pequeña oportunidad para iniciar los DMARD a tiempo y frenar el curso inexorable de tan devastadora enfermedad. Así que hoy podemos hablar de una manera más optimista planteando que la AR es una enfermedad tratable. De manera esperanzadora se piensa que los nuevos tratamientos, más potentes para la enfermedad, tengan igualmente un impacto benéfico sobre la morbilidad cardiovascular y que por fin tengamos ahora la oportunidad de cambiar la historia natural de AR.<sup>13</sup>

Una consulta destinada al tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de reciente comienzo tiene por objetivo interferir en el proceso patogénico de la enfermedad, de forma que se pueda limitar o impedir el daño articular, causante final de la discapacidad progresiva. Estudios realizados documentan la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo como único método capaz de frenar la cascada inflamatoria sinovial que producirá en un término nunca mayor a dos años las temidas erosiones óseas que hacen irreversible el daño y llevan a todas las limitaciones laborales, personales y sociales que sufren los afectados por esta enfermedad.<sup>53</sup>

La evaluación frecuente y continuada de la actividad inflamatoria de la AR y sus consecuencias es imprescindible para poder cumplir el objetivo terapéutico que consiste en conseguir la remisión o, alternativamente, mantener al paciente con la mínima actividad inflamatoria posible (MAIP). No existe ningún tratamiento que haya demostrado ser curativo en la AR, por lo que todos los pacientes que padecen esta enfermedad deben seguir controles médicos indefinidamente.<sup>15</sup>

En la evaluación clínica inicial predominó la actividad inflamatoria alta y moderada, existiendo una discapacidad moderada y severa en la mayoría de los pacientes al inicio.

Según reportes de la literatura, la actividad inflamatoria tiene un grado de correlación mayor con la capacidad funcional evaluada mediante el HAQ que con las alteraciones anatómicas valoradas clínica y radiológicamente, por lo que se considera que todas las mediciones del HAQ se encuentran alteradas en fases de actividad inflamatoria.<sup>4,15</sup>

Con el protocolo de tratamiento aplicado a los pacientes se observó una disminución gradual y progresiva de la actividad inflamatoria y la discapacidad funcional en las diferentes evaluaciones realizadas. Existió correlación entre la actividad inflamatoria y la discapacidad funcional con nivel de significación de 0.01 (1.00 %).

Según criterios ACR, los beneficios clínicos con respuesta ACR 20 ó superior se obtuvo en la totalidad de los pacientes a partir de la semana 12. En la medida en que transcurrieron las semanas de tratamiento, se incrementó la proporción de pacientes que alcanzaron ACR 50 y 70 (50 y 70 % de beneficio). En la última evaluación más de la mitad de la muestra investigada logró respuesta ACR 70. Existió correlación entre la actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento (ACR), demostrándose la relación inversamente proporcional entre ambos parámetros.

A las 48 semanas de tratamiento no existieron pacientes con discapacidad moderada ni severa; siendo significativo que la proporción de pacientes con discapacidad ligera y sin discapacidad (HAQ=0) fue similar en este último período evaluado. En más de la mitad de la muestra existió una mejoría en relación a la actividad inflamatoria (remisión y actividad baja); tampoco se registraron pacientes con actividad alta.

Múltiples autores y estudios avalan la utilidad del methotrexate en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, capaz de inducir una remisión prolongada y efectiva así como prevenir el daño radiológico y la incapacidad funcional si es empleado en los primeros estadios de la enfermedad.<sup>38,54,55</sup> La guía nacional de la Sociedad Chilena de Reumatología y la del Colegio Americano de Reumatología recomiendan que el tratamiento de un paciente con AR comience dentro de los tres primeros meses del diagnóstico, siendo el methotrexate el fármaco antirreumático modificador de enfermedad (FARME) de primera línea en AR activa, pues es seguro y barato.<sup>16</sup>

Propuesta similar aparece en la Guía Práctica Clínica para el manejo de la AR en España. Sugiere que todos los pacientes con AR deben iniciar un tratamiento con FAME tan pronto como sea posible en el curso de su enfermedad y el tratamiento inicial recomendado en los que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FAME es el MTX, por su excelente perfil de eficacia

y seguridad y una menor tasa de abandono del tratamiento a medio-largo plazo.<sup>15</sup>

Son múltiples las opiniones sobre la utilización de corticoides en el tratamiento de la AR siendo muy controvertida, pero su uso es frecuente, sobre todo a largo plazo. El papel de los corticoides en el manejo de la AR ha sido estudiado por diversos autores desde diferentes puntos de vista. Por un lado, se ha estudiado su papel como modificadores de la enfermedad y, por otro, como terapia puente a la espera del efecto terapéutico de los FAME. Varios ensayos han valorado el potencial papel modificador de enfermedad de los glucocorticoides a dosis bajas en AR de reciente comienzo, coincidiendo en poner de manifiesto una reducción estadísticamente significativa de la progresión radiológica, junto con un discreto y variable efecto en la inflamación detectada clínica y analíticamente.<sup>56-61</sup>

Una publicación reciente resalta que los pacientes con artritis reumatoide deben ser diagnosticados de manera temprana, deben recibir un tratamiento que logre llevarlos al mejor control posible de su enfermedad, ya que se cuenta con avances muy importantes en el área terapéutica en los últimos 12 años. La importancia de la medición de la actividad clínica en cada visita y el ajuste terapéutico protocolizado se traducen en mejores desenlaces clínicos, funcionales y radiológicos, pues el control estricto logra de una manera más rápida y con mayor frecuencia la remisión clínica.<sup>62</sup>

### Consideraciones generales

En el estudio predominó el sexo femenino entre la cuarta y quinta década de la vida, el tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico más frecuente fue entre los 6 meses y 1 año, prevaleció el patrón de presentación poliarticular, con afectación de articulaciones de la manos, muñecas y pies. En la evaluación inicial predominó la actividad inflamatoria moderada y alta; la discapacidad moderada y severa. Con el esquema terapéutico utilizado y la evaluación clínica sistemática y estrecha se observó una mejoría gradual y progresiva de las variables clínicas evaluadas. Todos los pacientes incluidos en el estudio reportaron beneficios clínicos con el uso del methotrexate en monoterapia (respuesta ACR  $\geq$  20, predominando en la evaluación final la proporción de pacientes con ACR70 (70 % de beneficio).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Soledad Quesada M, García Vargas M. Serie de actualización profesional. Artritis Reumatoide. Fisiopatología y Tratamiento., Centro Nacional de Información de Medicamentos. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacias. Universidad de Costa Rica. Marzo 2004.

2. Iglesias Gamarra A, Peña M, Restrepo JF. *Historia de la Reumatología en Colombia*. Exlibris Editores, ISBN: 9589699839. Colombia 2001; 1:12-6.
3. Martin Mola E, Laffón Roca A. Sección VI. Artritis reumatoide. *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas*. 2004.169-86.
4. Loza E, Calvo J, del Canto F, Alarcón GS. *Artritis Reumatoide en Enfermedades Autoinmunes*. 2006. Barcelona. Masson, 2006. 369-99.
5. *First Latin American Position Paper on the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Rheumatology*. 2006; 45(Supplement 2): 37-48.
6. Pons-Estel B, Gladar. *Cohorte latino americana de pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo (ARRC)*. Grupo latino americano de estudio de artritis reumatoide. *Reumatología* 2005; 21: 165.
7. Guibert Toledano M, Reyes Gil A; *Artritis reumatoide temprana. Retos y enfoque en el nuevo siglo*. *Rev. cubana de reumatolo*. 2005; VII(7-8): 4-7.
8. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M. *Community based study to estimate prevalence and burden of illness rheumatic diseases in Cuba. A COPCORD study*. *Journal of Clinical Rheumatol* 2009; 15(2): 51-55.
9. Cooper NJ *Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review*. *Rheumatology* 2000; 39:28-33.
10. Emery P. *Is it time for a European Consensus on the pharmacological management of early RA?* *J Rheumatol* 2002; 29 (Suppl 66):1-2.
11. Bresnihan B. *Rheumatoid arthritis: principles of early treatment*. *JRheumatol* 2002; 29 (Suppl 66):9-12.
12. Durán ME., González-Haba E, Herran A., Pernía S. *Farmacia Hospitalaria*. 2002 Tomo 2 cap. 20:1472-80.
13. Guzmán R, Restrepo JF. *Artritis reumatoide temprana*. *Revista colombiana reumatología*. 2002; 9: 171-75.
14. Anderson RJ. *Rheumatoid Arthritis. Clinical and laboratory features*. In Klippel JH. *In Primer on Rheumatic Diseases*. 12th Ed. Arthritis Foundation. Atlanta 2001; 218-25.
15. *Guía práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España*. Wyeth; 2007.1-28.
16. Massardo L. *Artritis Reumatoide Temprana*. *Revista méd Chile*. 2008;136 (11): 1468-75.
17. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. et al. *Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:1308-1315.
18. A Balsa. *Localización: Reumatología clínica* 2007; 3(1): 38-44.
19. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte BA, van Riel PLCM. *Modified disease activity scores that include twentyeight- joint counts*. *Arthritis rheum* 1995; 38:44-8.
20. Boers M, Tugwell P. *The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials*. *J rheumatol* 1993; 20:568-74.
21. MeenanRF: *The AIMS approach to health status measurements: conceptual background and measurement properties*. *J rheumatol* 1982; 9: 785-88.
22. Fries JF, Spitz P, Kraines et al. *Assesment of patient outcome in arthritis*. *Arthritis rheum* 1980; 23:137-41.
23. Reyes AG, Penedo A, Guibert M, Hernández A, González R, Fernández I. *Rev. cubana reumatol* 2002; IV (1); 43-55.
24. Pincus T, Callahan LF. *Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheuma2tooid arthritis*. *J chron dis* 1985; 38: 973-84.
25. Díaz-Jouanen E et al. *Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide*. *Rev invest clin* 2005; 57 (5): 735-55.
26. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A et al. *Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early Rheumatoid arthritis for redicting five year radiographic damage*. *Ann rheum dis* 2003; 62: 120-6.
27. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. *Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis*. *J rheumatol* 2003; 30: 2350-5.
28. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg S et al. *EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. *Ann rheum dis* 2003; 62(9): 832-40.
29. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. *Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a task force*. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:631-7.
30. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, BIOBADASER 2.0

- Study Group. Safety and retention rate of offlabel uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER. Rheumatology. 2011; 50:85-92.*
31. Corominas H. Perfil de seguridad de las terapias biológicas intravenosas en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Monitorización clínica por enfermería (estudio Sebiol). Reumatol Clin. [revista en Internet]. 2012. [citado el 15 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.06.001>.*
  32. Burgos R, Arispe J, Arias A. Artritis reumatoide. *Revista Papeña de Medicina Familiar. 2006; 3 (4):62-66.*
  33. Jacobs JW, Van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis rheum 2006; 54: 1422-8.*
  34. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. *Extensión of a one-year 39double-blind study in 174 patients. Rheumatology (Oxford). 2002; 41:196-204.*
  35. Guía clínica artritis reumatoide. Santiago de Chile. Chile. Ministerio de salud: Minsal; 2007.
  36. Van Ede AE; Laan RF; Blom HJ; Boers GH; Haagsma CJ; Thomas CM et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology 2002; 41:658-65.*
  37. Ortiz Z; Moher D; Shea BJ; Suarez ME; Tugwell P; Wells G. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; 3.*
  38. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Fuman M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford) 2004; 43:906-14.*
  39. Freire M, Graña J, Galdo F, Atanes A, Blanco FJ, Fernández L et al. Artritis Reumatoide. Guías Clínicas. España. [revista en Internet]. 2004 [citado el 15 de septiembre de 2012]. 4(39). Disponible en: <http://www.fisterra.com/>
  40. Pascual E. Artritis reumatoide de ayer a hoy. *Boletín Los Reumatismos. 2003; 7- 8.*
  41. Escudero Contreras A, Castro-Villegas M. C, M. Hernández-Hernández V, Díaz-González Federico. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. *Reumatol Clin. 2011; 07(06):392-6.*
  42. Martín Mola E, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Reumatol Clin. [revista en Internet]. 2012. [citado el 15 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.001>*
  43. Fraser PA, Yunis EJ, Albert CA. Excesses admixture proportion of extended major histocompatibility complex aplotypes of caucasian origin among rheumatoid arthritis associated aplotypes in african americans and afrocaribbeans. *Ethn health 1996; 1:153-9.*
  44. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology 2000; 39(suppl 1):24-9.*
  45. Rueda J, Chalem F, Sánchez A. Autoantibodies as severity indicators in rheumatoid arthritis. *Book of abstracts XVII ILAR Congress. Rio de Janeiro. Sept 1989: 40-1.*
  46. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J, Eliaou JF et al. Predictive factors of 5 years health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J rheumatol 2003; 30:2344-9.*
  47. Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH. Association of HLA DR4 with a more progresisive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Result of a follow up study. Arthritis rheum 1991; 34:822-30.*
  48. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for and etiologi of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) - restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis rheum 2006; 54: 38-46.*
  49. Dursunoglu D. Lippoprotein and lipids in patients with Rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol int 2005; 25:241-5.*
  50. Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Data bases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA. *Clin exp rheumatol 2003; 21(Suppl 31): 146-53.*
  51. Lipsky R Rheumatoid arthritis. In: *Principies of Internal Medicine. 16 ed. New York: McGraw-Hill; 2005; 1968-77.*
  52. La combinación de fármacos en muchos casos es una mejor estrategia para combatir la artritis reumatoide. *Press Release [revista en Internet]. November 20, 2007 [citado el 15 de septiembre de 2012]. Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/news/press/pr2007/spdmardpr.htm>.*
  53. Caballero C, Chalem P. Clínicas de Artritis Reumatoide (CAT). *Revista Colombiana Reumatol 2004; 11(2): 160-62.*



54. *Andréua JL; Silvaa L et al. Optimización del tratamiento clásico de la artritis reumatoide Rheumatology 2001; 40: 1211-20.*
55. *Rau Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Methotrexate produces more sustained responses over time than other DMARDs, such as sulphasalazine, parenteral gold, and hydroxychloroquine. Clin exp rheumatol 2004; 22: 83-94.*
56. *Tornero Molina J. Fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide. Boletín farmacoterapéutico de Castilla- La Mancha. 2008; IX (5): 11-5.*
57. *Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann rheum dis 2004; 63:797-803.*
58. *Svensson B, Boonen A, Albertsson K, Van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active Rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. Arthritis rheum 2005; 52:3360-70.*
59. *Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very-low dose prednisone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis rheum 2005; 52:3371-80.*
60. *Goekoop YPM, De Vries JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). Arthritis Rheum 2005; 52:3381-90.*
61. *E.A. Blanco-Morales Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca? Reumatol Clin. 2011; 7(6):407-11.*
62. *Cardiel MH. Estrategia treat to target en la artritis reumatoide: beneficios reales. Reumatol Clin. [revista en Internet]. 2012. [citado el 15 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.04.004>.*

---

Los autores refieren no tener conflictos de intereses

El presente trabajo ha sido realizado con la colaboración en igual medida de todos sus autores.

Recibido: 1 de octubre de 2012

Aprobado: 25 de noviembre de 2012

Contacto para correspondencia: *Dra. Dinorah Marisabel Prada Hernández* E-mail: [dino.prada@infomed.sld.cu](mailto:dino.prada@infomed.sld.cu)  
Herrera # 160 % Fabrica y Justicia, Luyanó, 10 de Octubre, La Habana, Cuba