

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XI Número 14, 2009 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL

Observaciones clínicas en pacientes con artritis reumatoide tratados con anticuerpo monoclonal T1h (anti CD6)

Prada Hernández Dinorah Marisabel*, Molinero Rodríguez Claudino **, Torres Moya Roberto ***, López Mantecón Ana Marta****, Gómez Morejón Jorge Alexis*****, Hernández Cuellar Isabel María *****, Martínez Larrarte José Pedro *****, Reyes Pineda Yusimí *****, Rodríguez Milera Joel*****.

* MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral, 2do Grado en Reumatología.

** MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología.

***Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología.

****Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y en Reumatología.

*****MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y en Reumatología.

***** MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología.

*****MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología.

*****Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Residente de 3er año en Reumatología.

Servicio Nacional de Reumatología, Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre", Facultad de ciencias médicas "10 de Octubre", Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el presente trabajo se exponen los resultados preliminares de 5 pacientes con artritis reumatoide tratados con anticuerpo monoclonal T1h (anti-CD6) utilizando un nivel de dosis de 0.4 mg/kg/dosis. En 4 de los 5 pacientes estudiados se logró respuesta clínica ACR ≥ 20 a las 24 semanas de evaluación. Hubo una disminución importante en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas más marcado en estas últimas. En la evaluación del Health Assessment Questionnaire-Cuba a las 24 semanas el 60% de los pacientes presentaron discapacidad ligera y 1 paciente sin discapacidad (Health Assessment Questionnaire = 0). Los eventos adversos más frecuentes fueron fiebre y escalofríos de leve intensidad, No se presentaron infecciones oportunistas asociadas a la administración.

Palabras claves: artritis reumatoide, anticuerpo monoclonal, T1h, anti-CD6, Health Assessment Questionnaire, HAQ-CU.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de causa desconocida, aunque su etiología es reconocida como autoinmune parece claro que el origen de la enfermedad es multifactorial, invocándose la participación de factores iniciadores, probablemente infecciosos que actúan sobre individuos genéticamente predispuestos, factores sociológicos y ambientales.

La prevalencia de AR clínicamente reconocible por los criterios del American College of Rheumatology (ACR) se establece entre el 1 y el 2% de la población adulta y varía según la población estudiada.¹ En Cuba según estudios COPCORD, realizados por el Dr.C. Gil Reyes y reportados en su tesis doctoral alcanza el 1.24%.²

Para el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado múltiples esquemas terapéuticos que van desde los antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides, la monoterapia con drogas modificadores de la enfermedad (DMARs), terapia combinada hasta la terapia biológica, actualmente indicada en la AR persistente y activa en pacientes que no han respondido al Metotrexate y otros DMARDs. Dentro de la terapia biológica los medicamentos más utilizados se encuentran los llamados antagonistas del factor de necrosis tumoral TNF, (Infliximab, Etanercept, Adalimumab y Anakinra), este último antagonista de la Interleucina 1 (IL-1).³

En general la AR se asocia con una reducción marcada de la esperanza de vida, lo que se relaciona por una parte, con las

afectaciones sistémicas que genera la propia enfermedad y por otra, con la toxicidad de los tratamientos empleados, los que en ocasiones inducen a los pacientes a abandonar el tratamiento.

El T1h anti CD6 es un anticuerpo murino humanizado anti CD6 (AcM anti CD6), obtenido a partir de la modificación por ingeniería genética de su precursor anticuerpo murino el ior T1 (AcM ior T1) quimérico. El AcM ior T1 no inhibe *in vitro* la citotoxicidad celular antígeno específica,⁴ y es capaz de activar *in vitro* linfocitos T de sangre periférica de individuos sanos, a concentraciones subóptimas de OKT3 (anti CD3), el cross-linking con el ior T1 induce respuestas superiores que las logradas con otros AcM anti CD6.⁵

En la clínica, el efecto inmunosupresor de AcM anti-CD6 ha sido evaluado en la prevención del rechazo agudo de trasplante de órganos,⁶ y para depletar de linfocitos T los trasplantes de médula ósea para prevenir la enfermedad Injerto contra huésped (GvHD).⁷

Evidencias clínicas en la artritis reumatoide del empleo de AcM anti-CD6 (T1h).

- Evaluación toxicológica y terapéutica del AcM ior t1 en pacientes con AR ensayo fase II, abierto, no controlado, unicéntrico, no aleatorizado, en 18 pacientes con enfermedad activa, distribuidos en tres niveles de dosis 0.2 - 0.4 y 0,8 mg/kg/día, intravenoso, durante 7 días. Se observó en el grupo de pacientes en nivel de dosis de 0,4 mg/kg/día los mayores porcentajes de mejoría clínica. Se apreciaron eventos adversos en todos los niveles de dosis, más intensos 0.8 mg/kg/día.
- Evaluación Toxicológica del anticuerpo monoclonal humanizado T1h en pacientes con AR severa. Estudio fase I, unicéntrico, no controlado, para evaluar seguridad y eficacia del T1h en 6 administraciones intravenosas, con una frecuencia semanal y en 4 niveles de dosis (0,1 - 0.2 - 0.4 y 0.8 mg/kg/dosis). Según los resultados el T1h es bien tolerado, los eventos adversos más frecuentes fueron escalofríos, fiebre, y cefalea, los cuales fueron evaluados como leves, solo 1 paciente presentó un evento adverso severo (cefalea), 9 de los 11 pacientes alcanzaron ACR 20 (20% de beneficio) 1 semana después de la última administración del anticuerpo.⁸

El presente trabajo muestra los resultados obtenidos en 5 pacientes con AR mediante el uso endovenoso de AcM T1h en dosis de 0.4 mg/kg administrados 1 vez por semana durante 12 semanas.

El objetivo principal del estudio es:

- Evaluar los beneficios clínicos y las variaciones de la capacidad funcional en relación con el tratamiento.

MÉTODO

La muestra seleccionada se obtuvo del Ensayo Clínico en desarrollo "Evaluación de la seguridad y eficacia del T1h (Anti-CD6) como monoterapia y combinado con el Metotrexate en pacientes con AR, fase I-II." En la primera fase se aplicaron 5 niveles de dosis (0.1-0.2-0.4 y 0.8 mg/kg/ dosis), de ellos se escogió el nivel de dosis de 0.4 por ser considerada la dosis óptima para la segunda fase del estudio.

En el mismo se muestran los resultados obtenidos en 5 pacientes con AR mediante el uso endovenoso del AcM T1h en la dosis referida, administrados 1 vez por semana durante 12 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento en la monoterapia con T1H, las variaciones en la capacidad funcional de los pacientes tratados y de forma general los posibles eventos adversos reportados.

Los pacientes cumplieron los criterios de AR activa, según los criterios del ACR.¹

Clase funcional II-III, según los criterios de Steinbrocker.²

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes que expresen de forma escrita en su planilla de consentimiento informado su disposición de participar en el ensayo clínico.
- Edad entre 18 y 65 años, ambas incluidas, de cualquier sexo o raza.
- Paciente que no haya sido tratado previamente con Anticuerpos Monoclonales.
- Pacientes con al menos 1 año con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del ACR revisados en 1987.
- Pacientes sin tratamiento anti-reumático concomitante durante las cuatro semanas antes de la administración del AcM.
- Pacientes con valores de Hemoglobina > 10 g/l, Leucocitos > 3 x 10⁹ cel/ml, Plaquetas > 100x10⁹/ml y transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP) dentro de los valores de referencias normales (UI).
- Pacientes con 8 ó más articulaciones inflamadas al momento de iniciar el tratamiento.
- Pacientes con 8 ó más articulaciones dolorosas al momento de iniciar el tratamiento.
- Pacientes femeninas que no estén embarazadas en el momento de la inclusión.
- Los pacientes en edad reproductiva (masculinos y femeninos) deben tomar medidas anticonceptivas desde el momento de la inclusión hasta que concluya el estudio.

Criterios de exclusión:

- Padecimiento de enfermedades crónicas severas concomitantes del Sistema Nervioso Central, Aparato Respiratorio, Cardiovascular, Gastrointestinal o del Sistema Genitourinario.

- Padecimiento de alguna neoplasia maligna.
- Padecimiento de una infección aguda al momento de la inclusión.
- Padecimiento de una infección crónica.
- Padecimiento previo de enfermedades del Sistema Hemolinfopoyético adquiridas o congénitas..
- Padecimiento de otras enfermedades del Sistema Osteomioarticular.
- Embarazo, puerperio y/o lactancia materna.
- Pacientes que se nieguen a utilizar medidas anticonceptivas durante el estudio.
- Pacientes con disfunción psicológica intelectual o sensorial que pueda impedir la comprensión y cumplimiento de los requerimientos del estudio

Protocolo de tratamiento:

- Los pacientes para iniciar tratamiento son sometidos a un periodo de lavado de 4 semanas, utilizando como medicamento solamente analgésicos (paracetamol).
- Concluido este periodo se inicia la administración de la dosis calculada de AcM T1h por paciente, según el peso en Kg., diluida en 200 ml de solución salina al 0,9% y se administra durante 2 horas, 1 vez por semana, durante 12 semanas.

Evaluaciones clínicas:

A cada paciente se le realizaron las siguientes evaluaciones clínicas:

- Inicial: Antes del tratamiento.
- En las semanas 1 y 6 después de la 1ra administración.
- En la semana 1, 4 y 10 de la última dosis que se corresponden con las semanas 15, 18 y 24 del estudio.

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.
- Version Cubana del Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-CU)
- Determinación de reactantes de la fase aguda (VSG, PCR).
- Factor reumatoide.

Evaluaciones de laboratorio:

En la evaluación inicial se realizo:

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, Electro cardiograma (EKG) y Rx de manos y pies.

Durante el tratamiento, antes de cada infusión y en el seguimiento se realizaron los siguientes complementarios:

Hemograma con diferencial, conteo de plaqueta, glicemia, TGP, creatinina, VSG, PCR, FR, y Cituria

Criterio de respuesta:

La respuesta clínica se evaluó de acuerdo a la definición del ACR.⁹ 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 parámetros siguientes:

- 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 del paciente de la función física, instrumento de autoevaluación, HAQ-CU.
- 5- Determinación de reactantes de la fase aguda (PCR, VSG)

De una manera similar, se determinaron además, los porcentajes de mejoría en un 50 % (ACR 50) y 70% (ACR70). Esto nos permite definir la eficacia global terapéutica de un fármaco e información sobre la mejoría clínica con la aplicación del mismo

Los pacientes se clasificaron en dos categorías:

1. Paciente respondedor: Alcanza un porcentaje de mejoría \geq del 20%.
2. 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 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).¹⁰ 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 como discapacidad ligera valores entre 0-1, entre 1 y 2 será evaluada de moderada y sobre 2 se considera una discapacidad funcional severa. En nuestro estudio se utilizó el HAQ-CU adaptada y validada, capaz de responder a las necesidades de contar con un instrumento clínicométrico propio, eficaz, sencillo y rápido en su aplicación, válido y confiable para evaluar evolutivamente los

cambios que se produzcan en el tiempo entre pacientes con AR.¹¹

Análisis de la información:

Los datos se agrupan según frecuencias, medidas de resumen y de dispersión, porcentajes, medias y desviación estándar. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS V 13.0. Los resultados se muestran en tablas y gráficos

RESULTADOS

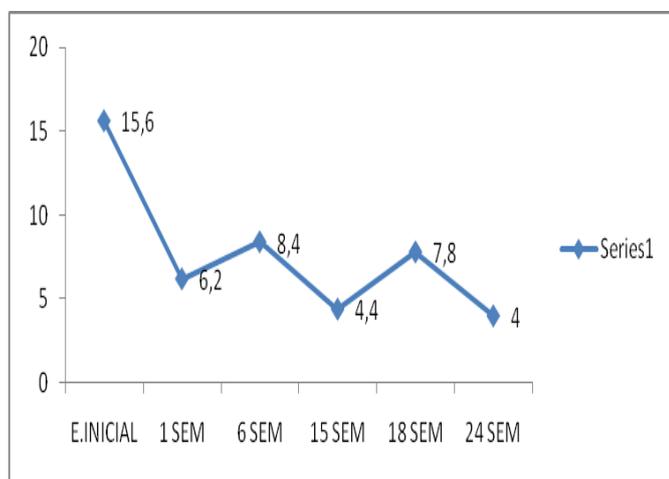
En el estudio fueron incluidos 5 pacientes, 1 hombre y 4 mujeres, en edades comprendidas entre los 20 y los 61 años con una edad media de 41 años, la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 6 años, todos los pacientes llevaban tratamiento previo a su inclusión

Tabla 1. Características clínicas y demográficas n = 5

	Promedio	Rango
Edad	41	20-61
Tiempo de evolución	6	15-23
Articulaciones dolorosas 15,60	8-30	68 articulaciones
Articulaciones inflamadas 13,80	8-29	66 articulaciones
Factor Reumatoide	5	100
Eritrosedimentación	71 +	31,4
Proteína C reactiva	86,4 +	21,4
HAQ-CU	1,21 +	0,39
Tratamiento previo	No ptes	%
Corticoesteroides	5	100
AINE	1	20
Otros DMARs	4	80
Metotrexate	5	100

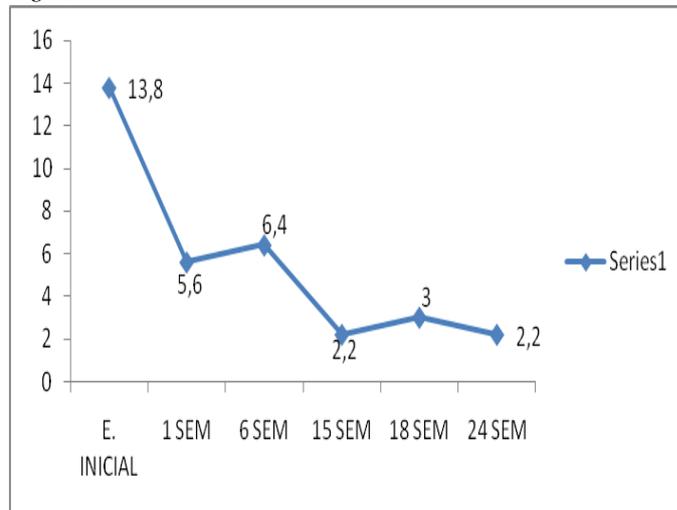
FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

Gráfico 1 Media del número de articulaciones dolorosas, el momento de la evaluación



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

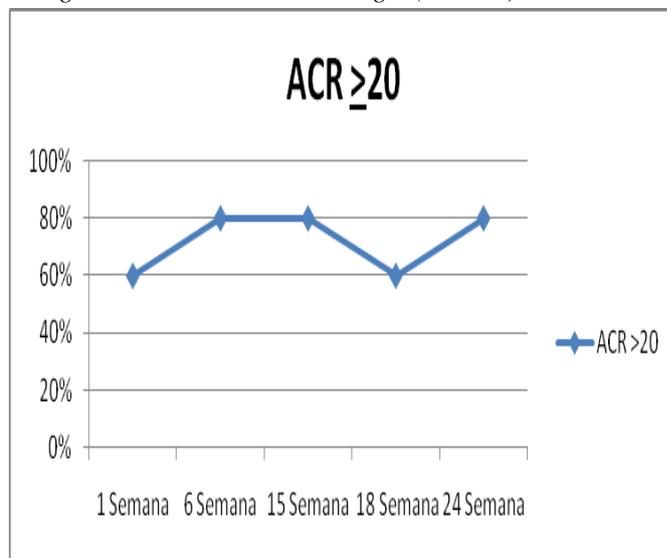
Gráfico 2. Media del número de articulaciones inflamadas según, el momento de la evaluación



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

En los gráficos 1 y 2 se observa una disminución del número de articulaciones dolorosas e inflamadas a medida que avanzó la investigación, siendo más notable la reducción del número de articulaciones inflamadas al final del estudio

Gráfico 3. Respuesta clínica al tratamiento según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20).



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

En el Gráfico 3 se observa que a partir de la 1ra semana de administración del medicamento el 60% alcanzó ACR 20 o superior.

Estos resultados lo mantienen durante todo el estudio, y al terminar la semana 24 el 80% de los pacientes expresaron mejoría clínica.

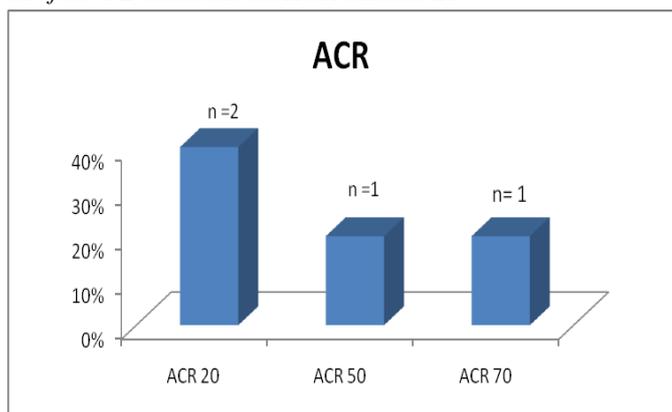
Tabla 2 Evaluación de los parámetros individuales del ACR.

Parámetros individuales del ACR	Media de la puntuación inicial	Media de la puntuación Semana 24
Articulaciones dolorosas (68 articulaciones)	15,60 (8 -30)	4 (0-10)
Articulaciones inflamadas (66 articulaciones)	13,80 (8 – 29)	2,20 (0 – 10)
Evaluación de la actividad de la enfermedad por paciente	8 (7- 9)	3,60 (0- 6)
Evaluación de la actividad de la enfermedad por el médico	6,60 (7 – 9)	3,40 (0 -6)
Escala visual del dolor	7,80 (7 -9)	2,60 (0 – 6)
HAQ -CU	1,21 (0,57- 1,62)	0,51(0 - 1,25)
Proteína C reactiva (PCR)	86,40 (48 -96)	51,40 (12 – 96)
Eritrosedimentación (VSG)	71,00 (20 – 105)	50,60 (27 – 84)

FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

Al analizar en la tabla 2 el comportamiento de las medias de las puntuaciones de los parámetros individuales del ACR observamos una disminución del valor de todas las variables, es de señalar que las variables clínicas disminuyeron en más del 50% de su valor inicial.

Gráfico 4 Evaluación del ACR semana 24



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

El Gráfico 4 representa las proporciones de pacientes que alcanzaron ACR 20, 50,70 en la semana 24, del total de pacientes con mejoría clínica el 40%, 2 pacientes alcanzaron ACR20 (20% de beneficio), 2 de ellos (20%) alcanzaron ACR-50 y ACR-70 respectivamente.

Tabla 3 Evaluación del estado de salud-discapacidad según el índice de HAQ

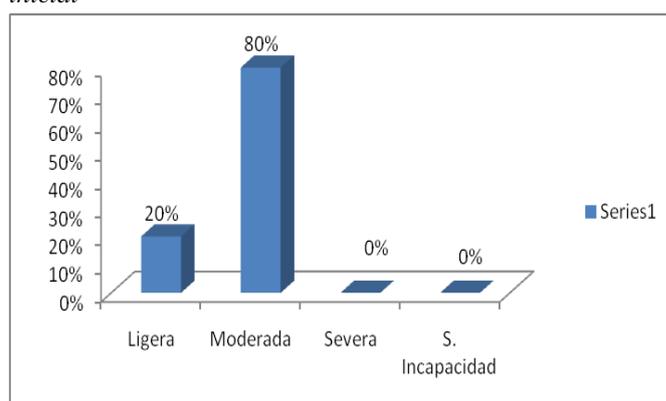
Momentos de la Evaluación	Media de la puntuación	Desviación Estándar
evaluación inicial	1,21 (0.67-1.62)	0,40
semana 1	0,51 (0.22-1.00)	0,31
semana 6	0,68 (0.37-1.37)	0,46
semana 15	1,22 (0.50-2.12)	0,82
semana 18	0,72 (0.37-1.37)	0,41
semana 24	0,51 (0-1.25)	0,46

FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

En la tabla 3 se comparan los resultados del índice del HAQ en los diferentes momentos. El índice de discapacidad funcional

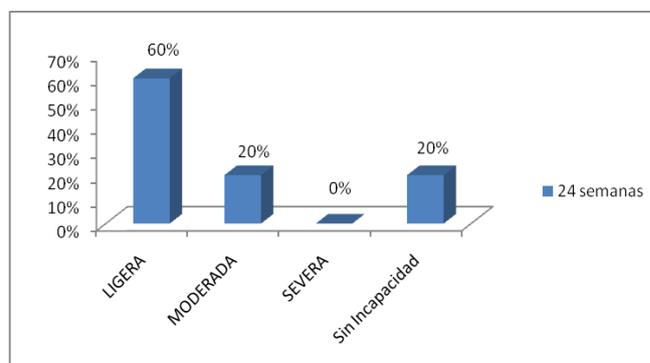
autopercebida atribuida a la enfermedad muestra una media de las puntuaciones en la evaluación inicial lo que se corresponde con un nivel moderado de incapacidad,^{1,21} a partir de la semana 18 hay una disminución gradual de la media de las puntuaciones que se corresponden con incapacidad ligera al final del estudio.

Gráfico 5 Discapacidad funcional HAQ-CU, evaluación inicial



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

Gráfico 6 Discapacidad funcional HAQ-CU, evaluación 24 semanas



FUENTE: Cuaderno de recogida de datos

Como podemos observar en los Gráficos 5 y 6 en la evaluación inicial el 80% (4 pacientes) tenían una discapacidad funcional moderada y el 20% ligera, sin embargo en la evaluación de la

semana 24 hubo predominio de la incapacidad ligera 60% y 1 paciente 20% sin discapacidad

DISCUSIÓN

En nuestra investigación todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con otros DMARs, en el momento de la inclusión 4 de los 5 pacientes recibían tratamiento con terapia combinada (metotrexate, cloroquina y Salazosulfapiridina) sin lograr mejoría clínica y los 5 pacientes utilizaban metotrexate y corticoesteroides.

Los pacientes presentaban actividad moderada y severa de su enfermedad, predominando el patrón de presentación poliarticular, VSG acelerada con una media de 71 mm/h, la PCR elevada con una media de 86 mg/dl, todos tenían Factor Reumatoide positivo y presentaban una discapacidad funcional entre ligera y moderada de la clase funcional II-III, según los criterios de Steinbrocker.

La reducción del número de articulaciones inflamadas y dolorosas se comporta de manera similar para ambas variables, aunque se observa mayor beneficio sobre la inflamación que sobre el dolor durante todo el ensayo. Es relevante que en la semana 24 el recuento de las articulaciones tumefactas tiene una media de 2,2.

Estos resultados son de importancia para tenerlos en cuenta en la evaluación e informe final de la respuesta ACR20 de los pacientes en estudio, pues la SER recomienda en la GUIPCAR que para la evaluación del criterio de respuesta según ACR se aplique la siguiente modificación.

Considerar respuesta satisfactoria el cumplimiento de los criterios ACR20 y además la presencia de menos de 6 articulaciones tumefactas, dado que los criterios ACR20 de respuesta al tratamiento no tienen en cuenta la situación actual de la enfermedad.¹²

Los beneficios clínicos del tratamiento con T1h se evidenciaron desde la 1 semana de evaluación del ensayo, pues más del 50% de los pacientes alcanzaron ACR20 o superior luego de la primera dosis y esta se mantiene hasta 10 semanas después de la última administración del anticuerpo (semana 24), de forma general en los pacientes que mostraron mejoría en la evaluación final en relación a sus condiciones clínicas iniciales predominó la proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 (20% de beneficio) y solamente un paciente se consideró como no respondedor.

Resultados similares se encontraron en el estudio fase I donde a pesar que el objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia del T1h se observó que en 9 de los 11 pacientes evaluados (81.8 %) obtuvieron un ACR20 (20% de beneficio), 1 semana después de administrada la última dosis de T1h. Cuatro semanas posteriores a la última dosis de T1h 9 de los 11

pacientes evaluables, alcanzaron un ACR20 o superior, 3 de ellos un ACR50 y 2 alcanzaron un ACR70 (70% de beneficio).⁸

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.

Entre los métodos utilizados para su evaluación se encuentra el cuestionario específico para medir calidad de vida en pacientes con enfermedades reumáticas HAQ, elegido como el instrumento preferente para evaluar la capacidad funcional por el ACR y la conferencia sobre Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) en su recomendación sobre ensayos clínicos. El HAQ es probablemente el cuestionario de capacidad funcional más utilizado mundialmente.¹

La evaluación del estado salud-discapacidad según el índice de HAQ-CU en nuestros pacientes demuestran una tendencia a la reducción si se tiene en cuenta que los valores de la media en la puntuación inicial eran de 1.21 y luego del tratamiento en la semana 24 de 0,51. Dado que su evaluación traduce menos discapacidad cuando se acerca a 0 (valor mínimo) es importante señalar que al final del ensayo el 80% de los pacientes se encontraban con un nivel de discapacidad ligera y un paciente sin incapacidad funcional HAQ-CU = 0, en contraste con un 80% de discapacidad moderada en la primera evaluación. Según se reporta en la literatura los cambios en los valores del HAQ de 0.2 puntos son clínicamente significativos y la actividad inflamatoria tiene un grado de correlación mayor con la capacidad funcional evaluada mediante el HAQ que con las alteraciones anatómicas valoradas clínicamente y radiológicamente, considerándose que todas las mediciones del HAQ se encuentran alteradas en fase de actividad inflamatoria.^{13,14}

En relación a los eventos adversos en este grupo de pacientes solo se reportaron la aparición de fiebre y escalofríos de intensidad ligera y tras la primera administración del medicamento.

CONCLUSIONES

Los resultados, en general, sugieren que la dosis de 0.4 mg/kg del AcM T1h como monoterapia es segura para administrar en enfermos con AR, puede inducir respuesta clínica antes de las 6 semanas de tratamiento, y esta se prolonga hasta al menos 10 semanas después de haberse administrado la última dosis (80% de los pacientes alcanzan ACR \geq 20 a las 24 semanas) ejerce efectos beneficiosos sobre el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y la capacidad funcional. Contribuyendo de esta manera a mejorar la actividad clínica de la enfermedad

y la calidad de vida de estos pacientes con su consecuente reincorporación a la vida social y laboral

BIBLIOGRAFÍA

1. *Revista Clínica Española. Artritis Reumatoide en el año 2000. Volumen 200. Monográfico 1. Mayo 2000.*
2. Reyes Llerena Gil A. *Prevalencia comunitaria de las enfermedades reumáticas y discapacidad asociada: En Tesis doctoral, Abril, 2004.*
3. *Revista EPICA No. 0. Artritis, Espondilitis y Artritis Psoriásica, las más habituales Enfermedades Autoinmunes. Enero 2007; p 2-4*
4. Soiffer, RJ, Murray C, Mauch P, Anderson KC, et al. *Pervention of graf versus host disease by selective depletion of CD6-positive T lymphocytes from donor bone marrow.1992; J. Clin. Oncol. 10(7):1191-1200.*
5. Davis LS, Kavanaugh AF, Nichols LA, Lipsky PE. *Induction of persistent T cell hypo responsiveness in vivo by monoclonal to ICAM-1 in patients with rheumatoid arthritis. J Immunol 1995; 154(7): 3525-3537.*
6. Jorgensen C, Couret J, Bologna C, et al. *Radiolabelled lymphocyte migration in rheumatoid synovitis. Ann Rheum Dis 1995; 54(1): 39-44.*
7. Cárdenas L, Carreras AC, Yague E, et al. *Phosphorylation-dephosphorylation of the CD6 glycoprotein renders two isoforms of 130 and 150 kilodaltons. Effects of serum and protein Kinase C activators. J Immunol 1990, 145:1450-1455.*
8. *Clinical Trial Report. Phase I Clinical Trial "Toxicological evaluation of the humanized T1h (anti-CD6) Monoclonal Antibody in patients with Rheumatoid Arthritis". Center of Molecular Immunology. February 22nd, 2007.*
9. *U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: GUIDANCE FOR DE INDUSTRY. Clinical Development Program for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumaooid Arthritis. Clin 7. February 1999.*
10. Cardiel MH et al. *How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of spanish version of Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). Clin Exp Rheumatol, 1993; 11:117-121*
11. Reyes Llerena Gil A, Penedo Coello A, Guibert Toledano M, y colaboradores. *Validación de la versión cubana de la dimensión física del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) en cubanos con Artritis Reumatoide. (CU-HAQ). Revista Cubana de Reumatología. Vol. No IV, No 1, 2002*
12. *GUIPCAR 2007. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España, 2007.*
13. Loza Cortina E, Calvo Alen J, del Canto F, Alarcon GS: *Artritis Reumatoide .Libro de enfermedades Auto inmunes. ED Masson. 2007:369-399*
14. *Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España, Wyeth .2007: 4-7.*

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de intereses

Recibido: 18 de octubre de 2012

Aprobado: 15 de noviembre de 2012

Contacto para correspondencia: *Dra. Dinorah M. Prada Hernández* dinoprada@infomed.sld.cu
Herrera # 160 % Fabrica y Justicia, Luyanó, 10 de Octubre, La Habana, Cuba