



## ARTÍCULO DE ESPECIAL

# Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide

Efraín Díaz-Jouanen,<sup>\*</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>†</sup> Mario Alberto Garza-Elizondo,<sup>‡</sup> Gabriel Medrano-Ramírez,<sup>§</sup>  
J Javier Orozco-Alcalá,<sup>||</sup> César Francisco Pacheco-Tena,<sup>¶</sup> Carlos Pineda-Villaseñor,<sup>\*\*</sup> Juan Carlos Pozos-  
Espíndola,<sup>††</sup> Francisco Ramos-Niembro,<sup>‡‡</sup> Manuel Robles-San Román,<sup>§§</sup> Ernesto J. Santana-Sahagún<sup>|||</sup>

<sup>\*</sup> Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades reumáticas (GENTE).

Facultad de Medicina UNAM. Maestro de la Reumatología, distinción otorgada por el Colegio Mexicano de Reumatología.

Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>†</sup> Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis. Hospital General, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>‡</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y

Hospital Universitario "José E. González" de Monterrey. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>§</sup> Servicio de Reumatología del Hospital General de México, OD. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>||</sup> Universidad de Guadalajara. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>¶</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua. Hospital Central del Estado.

Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>\*\*</sup> Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>††</sup> Grupo Médico "Medici". Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>‡‡</sup> Facultad de Medicina. Universidad Veracruzana. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>§§</sup> Centro Médico Toluca. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

<sup>|||</sup> Hospital Regional 20 IMSS, Tijuana, BC. University of California San Diego, La Jolla, CA, EUA.

Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR), centro de esta comunicación, es el paradigma, el prototipo de enfermedad reumática inflamatoria y se le reconoce además la tendencia natural, aunque no absoluta, para conducir a discapacidad e incapacidad física variables en intensidad, pero siempre importante. Esta publicación está orientada esencialmente al tratamiento médico de la artritis reumatoide del adulto; por eso es pertinente describir en breve al lector la enfermedad en sí y el problema de salud que representa.

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta aproximadamente a 1% de la población adulta, en la edad en la que se alcanza la madurez y el crecimiento; se presenta dos a tres

veces más en las mujeres que en los hombres. Sus características son la sinovitis poliarticular simétrica, de curso más comúnmente progresivo hacia destrucción del cartílago y del hueso, que da por resultado deformidad y reducción de la capacidad funcional igualmente creciente que llega incluso a la invalidez. Este daño articular, evidentemente relacionado con la sinovitis, se inicia desde las primeras etapas de la enfermedad y la lesión anatómica es paralela en su evolución hacia la limitación funcional.

Una proporción grande de los pacientes desarrolla limitaciones funcionales y la mitad de todos ellos pierde capacidad de trabajo dentro de los primeros diez años de evolución de la enfermedad, con consecuencias socioeconómicas mayores que se añaden como factores de deterioro al problema

de salud como tal influyendo también en la calidad de vida. Además, la AR puede acortar la expectativa de vida en tres a 18 años.

La evolución y las consecuencias de la enfermedad han llamado la atención de los profesionales de la salud hacia la necesidad imperiosa de que el tratamiento sea temprano y tan agresivo como la enfermedad lo demanda. Este problema de salud es potencialmente modificable y en la actualidad los recursos para modificar el curso de la enfermedad han progresado sustancialmente de manera importante al conocerse mejor su patogénesis.

Si se toma en cuenta lo anteriormente expuesto y se considera que en nuestro medio aún no se tiene claramente estructurado cuál es el manejo terapéutico óptimo de la artritis reumatoide, el Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades reumáticas (GENTE) decidió después de analizar, revisar y estudiar los lineamientos internacionales reconocidos como los más eficaces, exponer a la comunidad médica nacional, la importancia de tener una serie de conceptos generales para el tratamiento de esta enfermedad, potencialmente catastrófica, así como proponer recomendaciones que sean útiles para el manejo oportuno y eficaz del padecimiento.

El objetivo ha sido aplicar en nuestros pacientes lo mejor de los recursos disponibles en la actualidad con la finalidad de lograr la remisión completa o parcial de la enfermedad. Bajo este concepto, se describen los elementos idóneos para el inicio de un tratamiento adecuado, fundamentados en un diagnóstico oportuno y temprano del padecimiento y tomando en cuenta diversas modalidades terapéuticas en las que se incluyen el tratamiento intensivo desde el diagnóstico inicial, el abordaje de formas refractarias de la enfermedad y el uso de agentes biológicos como son los inhibidores del factor de necrosis tumoral; se discuten, en fin, los aspectos más importantes para considerar el uso de medios terapéuticos ya existentes y de estas nuevas terapias.

## ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA

El dolor, la rigidez y la inflamación poliarticular son las principales manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide (AR). Dichas manifestaciones son a menudo tratadas tan sólo de manera sintomática aunque siempre debe pretenderse el control eficaz y consistente de los síntomas mediante fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). El retraso en el empleo

oportuno de los FARME se asocia comúnmente con la más rápida progresión del daño articular y con un desenlace poco favorable a mediano y largo plazos.<sup>1</sup>

La terapia con agentes biológicos se ha posicionado rápidamente en el área de la Reumatología como una herramienta de gran valor para el manejo de enfermedades autoinmunes. Existe suficiente evidencia para considerar a la AR como una enfermedad autoinmune de tal agresividad que puede llegar a ocasionar destrucción y deformidad articulares e incapacidad funcional en etapas tempranas y conducir a la invalidez en etapas tardías.<sup>1</sup> En este sentido, es importante destacar que los pacientes con AR poliarticular y factor reumatoide positivo tienen 70% de probabilidades de desarrollar erosiones y daño articular durante los primeros dos años de evolución.<sup>2-6</sup> Además, la AR disminuye la expectativa de vida<sup>7-9</sup> con tasas de mortalidad semejantes a las observadas en la enfermedad de Hodgkin, la diabetes mellitus y la enfermedad cerebrovascular.<sup>10</sup>

Por tal motivo, es muy importante establecer un diagnóstico temprano de la AR y no retrasar el tratamiento con los FARME para inducir la remisión clínica,<sup>11,12</sup> pues existe evidencia de que en los enfermos con diagnóstico de AR de inicio reciente y manejo temprano con FARME se modifica favorablemente el curso de la historia natural de la enfermedad.<sup>13-17</sup> El cuadro 1 resume los FARME considerados a la fecha como convencionales y los agentes biológicos actualmente disponibles (Cuadro 1).

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>18</sup> En contraste, con el uso de terapia con agentes biológicos efectivos y capaces de inducir una mayor reducción (y aun supresión) de la inflamación articular, se han obtenido mejores y más satisfactorios resultados.<sup>19</sup> Los datos disponibles con agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ , de las siglas en inglés para Tumor Necrosis Factor) en la AR temprana demuestran evidente eficacia en el corto, mediano y largo plazos.<sup>20-25</sup>

La indicación de FARME y terapia con agentes biológicos en pacientes con AR que reúnen los criterios de clasificación de la American Rheumatism Association (ARA) 1987 revisados en 1998 por el American College of Rheumatology (ACR)<sup>26</sup> es muy clara y no plantean duda algu-

**Cuadro 1.** Dosis terapéuticas estándar de FARME y agentes biológicos empleados en el manejo de la artritis reumatoide.

Recursos terapéuticos	Dosis	Vía	Efecto esperado
<b>• FARME</b>			
Metotrexato	7.5 a 20 mg/semana	Oral, SC, IM	1 a dos meses
Hidroxicloroquina	100 – 200 mg/día	Oral	2 a 6 meses
Sulfasalazina	2 – 3 g/día	Oral	1 a 3 meses
Azatioprina	100 – 150 mg/día	Oral	2 a 3 meses
Leflunomida	Impregnación: 100 mg/día/tres días		
	Sostén: 20 mg/día	Oral	1 a 3 meses
D - penicilamina	120/240 mg/día	Oral	2 a 3 meses
Oro	50 mg/semana	IM	3 – 6 meses
Ciclosporina A	2.5 – 5 mg/kg/día	Oral	2 a 4 semanas
<b>• INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA</b>			
Adalimumab	40 mg / cada 2 semanas	SC	Unos días a 3 meses
Etanercept	25 mg,/2 veces por semana	SC	Unos días a 3 meses.
Infliximab + MTX	3 - 10 mg/kg/peso. Infusiones en semanas 0, 2, 6 y después c/8 semanas	IV	Unos días a 4 meses

SC : vía subcutánea. IV : vía intravenosa. IM : vía intramuscular.

**Cuadro 2.** Recomendaciones para el inicio de tratamiento con FARME.

- Iniciar tratamiento con FARME lo antes posible, una vez establecido el diagnóstico de artritis reumatoide, en aquellos pacientes.
- Con menos de seis meses de evolución y con daño estructural (erosiones) o bien
- Con más de seis meses y menos de 12 meses de evolución, sin daño estructural (erosiones) y con enfermedad activa

**Cuadro 3.** Recomendaciones para el empleo de terapia biológica. Inicio de tratamiento con terapia biológica en los siguientes cuatro grupos específicos de AR temprana.

- Pacientes con AR activa con menos de tres meses de evolución si ya presentan erosiones
- Pacientes con AR activa sin erosiones, pero con enfermedad persistente a pesar del uso de dos o más FARME
- Pacientes con AR activa y manifestaciones extraarticulares graves
- Pacientes con AR activa que presentan contraindicaciones o intolerancia a otros FARME

na; sin embargo, existe un grupo de pacientes que tienen poliartritis persistente durante 12 a 14 semanas de su evolución, que no cumplen esos criterios de clasificación y que probablemente estén en las fases iniciales de la AR. Se asume que en este subgrupo de pacientes debe

fundamentarse el diagnóstico clínico con hechos de laboratorio e imagen, como son los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados, el ultrasonido de alta resolución y las imágenes por resonancia magnética de las pequeñas articulaciones de las manos; además, a juicio del reumatólogo también debieran ser incluidos en el manejo con FARME y terapia biológica. 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.<sup>27,28</sup> 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 otros autoanticuerpos;<sup>29</sup> en estos pacientes estaría justificado plenamente iniciar tratamiento con FARME y con agentes biológicos.

Por lo tanto, el inicio temprano de FARME incluyendo con oportunidad los agentes biológicos desde las etapas iniciales de la AR, contribuirá decisivamente a conseguir la remisión e impedir la progresión del daño articular.

De lo anteriormente expuesto, dedujimos las recomendaciones que se resumen en los cuadros 2 y 3.

- Los factores genéticos (HLA DR4, epítopo compartido)
- Una cuenta elevada de articulaciones inflamadas al inicio de la enfermedad
- La presencia de erosiones en las articulaciones
- Títulos de factor reumatoide persistentemente elevados
- La presencia de anticuerpos antipéptido citrulinados; aunque este último es factor de mal pronóstico cuando se asocia a factor reumatoide, y sólo parece influir en el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide.

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) condiciona discapacidad e incapacidad y elevada morbimortalidad. Hay factores asociados a peor pronóstico, que de manera sucinta se discuten a continuación y se resumen en el cuadro 4.

##### Genéticos

Desde 1978 se encontró relación de la enfermedad con ciertas moléculas expresadas en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II, éstas son HLA DR4<sup>1</sup> en la población caucásica principalmente. Se han observado ciertas diferencias de estas moléculas en las etnias, aunque la enfermedad sigue codificando en el CPH II; los haplotipos difieren y es así como en asiáticos, mexicanos, griegos e israelitas se han identificado otros HLA asociados (en esta última población se han observado DRB1 y DR4 ( $R = 0.556$ ))<sup>2,3,29</sup> En otros estudios se encontró asociación de DR4 con la positividad para factor reumatoide y cambios radiográficos graves, pero no hubo relación entre la cuenta articular y el estado funcional;<sup>5</sup> también se ha observado asociación del DR4 con la presencia de manifestaciones extraarticulares.<sup>6</sup> En otros estudios en los que se han realizado haplotipos extendidos, se ha observado que particularmente DR4 asociado con DQw7 está presente en un gran número de pacientes con enfermedad grave.<sup>7</sup>

A pesar de estas asociaciones, algunos autores consideran que el valor predictivo para el uso del HLA como marcador de susceptibilidad genética es bajo cuando se piensa usarlo como herramienta en la población general, aunque esto cambia dramáticamente cuando el análisis comprende pacientes con enfermedad temprana.<sup>30,31</sup>

##### Género

Desde 1988 se ha considerado que el género juega un papel muy importante en esta enfermedad; tras esto se ha definido en la mayor parte de ellos que el género masculino tiene mejor pronóstico,<sup>1</sup> y sólo un estudio ha demostrado lo contrario.<sup>1,8</sup> Recientemente se ha encontrado incremento en la expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial inflamado, lo cual sugiere que los esteroides sexuales juegan un papel muy importante en la inflamación del tejido sinovial en la artritis reumatoide.<sup>36</sup>

##### Edad

En este sentido se han realizado revisiones en las cuales hasta ahora la edad no ha sido un factor que influya para mejor o peor pronóstico en cuanto a la gravedad de la enfermedad<sup>1</sup> aun cuando el pronóstico en cuanto a la mortalidad sí difiere y es mayor en la población de mayor edad.

##### Tabaquismo

En un estudio se determinó que la exposición al tabaco pudiera desencadenar la producción de factor reumatoide y que en interacción con el sexo masculino puede contribuir subsecuentemente al desarrollo de la AR.<sup>1A</sup> Sin embargo, otra publicación más reciente,<sup>1B</sup> aunque apoya lo mismo e incluye a ambos sexos, considera que la artritis reumatoide en los fumadores siempre es seropositiva y el riesgo aumenta en forma directamente proporcional al tiempo del tabaquismo y permanece aún varios años después de haber dejado de fumar.

##### Tipo de inicio de la enfermedad

La forma de inicio de la enfermedad ha causado controversia, existiendo reportes que informan no tener relación con el pronóstico y otros que reportan lo contrario.<sup>1,9</sup>

##### Número de articulaciones afectadas

A diferencia de las consideraciones previas, desde 1960 se ha definido que el número de articulaciones dolorosas o inflamadas al inicio de la enfermedad está relacionado con el desenlace: a mayor número de articulaciones afectadas, peor es el pronóstico.<sup>10-14</sup> En el 2003 la base de datos de artritis temprana de Estados Unidos corrobora lo anterior.<sup>37</sup>

## Nódulos reumatoides

Los nódulos reumatoides son una manifestación extraarticular de la enfermedad de la que hoy en día se sabe que están asociados a la positividad del factor reumatoide, sobre todo a títulos altos; se ha observado que su presencia está asociada a mal pronóstico.<sup>1,6</sup> En estudios realizados en 1976 y en 1986 se ha tratado de definir la relación de estos nódulos con el pronóstico informando que su presencia estuvo asociada con mayor número de erosiones.<sup>15</sup> Al respecto es muy factible tomar al factor reumatoide como agente de confusión; al realizar regresión logística se encontró al factor reumatoide como variable independiente, por lo que se puede definir que los nódulos reumatoides son más bien dependientes de títulos altos de factor reumatoide, sin considerar su presencia como factor pronóstico.

### Reactantes de fase aguda

Habitualmente se les utiliza para evaluar el seguimiento o bien como predictores de la enfermedad. En diversos estudios desde los años 1970 se ha identificado que la velocidad de sedimentación globular (VSG) correlaciona con enfermedad progresiva y por lo tanto con mal pronóstico.<sup>18</sup> Existen estudios en donde se ha encontrado que la VSG de más de 50 mm/h correlacionó con erosiones graves;<sup>16,19</sup> sin embargo, estudios posteriores no han demostrado esta asociación, sino que más bien apoyan a la VSG y a la proteína C reactiva (PCR) como marcadores de actividad de la enfermedad.<sup>1,17</sup>

En un estudio de confrontación entre VSG y PCR<sup>17A</sup> la comparación simple sugirió que estos dos elementos de evaluación son similares; sin embargo, un análisis de correlación entre ambas reveló que la PCR parece ser la mejor prueba como reactante de fase aguda aunque la VSG es sensible a inmunoglobulinas y factor reumatoide. Por lo tanto, esta última pudiera medir gravedad de la enfermedad mejor que la PCR y por tal motivo en ese estudio se le consideró como pobre medidor de inflamación. En conclusión, puesto que existen experiencias diversas, algunas contradictorias, y se carece de consenso, resulta válido considerar que en la práctica ambos reactivos de fase aguda pueden dar más información que uno solo.

## Erosiones

Habitualmente las erosiones se utilizan como punto final de evaluación dentro de la enfermedad; sin embargo, son tomadas en cuenta también como factor predictor de gravedad y actividad de la enfermedad, situación que motiva a tener conductas más agresivas en el tratamiento cuando ocurren en el curso de la enfermedad.<sup>20,21,28,33</sup> Del conjunto de los estudios se puede concretar que las erosiones de aparición temprana predicen un mal desenlace.<sup>1,20</sup>

### Factor reumatoide

El factor reumatoide (FR) sérico correlaciona con progresión de la enfermedad,<sup>6,12,16</sup> así como con manifestaciones extraarticulares y erosiones.<sup>12</sup> Se ha observado que el FR del isotipo IgM correlacionó con erosiones articulares<sup>13</sup> comparado contra el grupo con FR negativo (92% vs. 55%, respectivamente). Al parecer el isotipo del factor reumatoide tiene un papel relevante en la gravedad de la enfermedad; en 1992<sup>13</sup> aparece un estudio para investigar el curso clínico de la enfermedad buscando tres isotipos de FR, IgM, IgA e IgG en los pacientes y surgieron datos importantes como son en primer lugar que títulos altos de factor reumatoide persistentemente elevados correlacionaron con la presencia de erosiones y en segundo lugar que la positividad para FR IgA a tres años de inicio de la enfermedad correlacionó con erosiones y puntaje de HAQ alto, así como mayor inflamación y mayor dolor articular.<sup>15,17,27</sup> En conclusión, el FR es uno de los parámetros que refleja la actividad de la enfermedad puesto que existe una relación lineal entre la persistencia del FR y el daño radiográfico.

### Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

Existen varias generaciones de estos anticuerpos que están dirigidos en contra de un péptido circular que contiene aminoácidos no comunes llamados citrulina. Se ha observado que éstos aparecen de manera temprana en el curso de la artritis reumatoide. Múltiples ensayos clínicos han demostrado una alta especificidad para AR (> 90%) y sensibilidad moderada (> 60%) aunque se ha determinado que pueden predecir enfermedad erosiva sólo cuando se asocia a factor reumatoide del isotipo IgM o IgA.<sup>39</sup> La sensibilidad para el

diagnóstico de AR se incrementa al procesar FR con anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP, de las siglas en inglés para anticitrulinated cyclic peptide).<sup>40</sup> Un punto relevante es que al parecer tiene un papel importante como marcador pronóstico de daño articular a nivel radiográfico.<sup>41</sup>

Cabe mencionar que también ha sido mencionado como factor que parece predecir ser factor de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide.<sup>42</sup>

### Índice de masa corporal

En 2003 se publicó un estudio en el que se determinó que el índice de masa corporal (IMC) influía tanto en la progresión radiográfica osteoarticular de la artritis reumatoide temprana como en la de largo curso clínico puesto que el IMC bajo (IMC < 25) había correlacionado con mayor daño articular radiográfico al inicio del estudio, así como con la presencia de erosiones y valores elevados de reactantes de fase aguda (VSG, PCR).<sup>35</sup>

### Medidas del desenlace en la artritis reumatoide

- **Variables de confusión.** Dentro de la evaluación de la enfermedad existen múltiples variables que pueden ser dependientes o independientes, cuya interpretación muchas veces depende del juicio clínico. Pincus y Callahan han encontrado en un estudio con nueve años de seguimiento, que el bajo nivel educativo correlaciona con disminución en la función y con mortalidad<sup>21</sup> y en otro estudio<sup>22</sup> con la participación de Sale como coautor, se intentó correlacionar el estado psicológico del paciente con la actividad de la enfermedad sin resultados positivos; este último con tres años de seguimiento en 30 pacientes con artritis reumatoide a quienes se realizaron pruebas psicológicas y mediciones de discapacidad. Otro estudio llevado a cabo en 122 pacientes femeninos con artritis reumatoide utilizando regresión logística demostró que variables como la capacidad para controlar las horas de trabajo y el apoyo familiar fueron factores que contribuyeron a mejorar la capacidad del paciente para trabajar.<sup>23</sup> Sin embargo, éstas más bien deben considerarse como variables de desenlace y no de pronóstico.
- **Desenlace funcional.** En un estudio se observó que una mala clase funcional, la elevación

de VSG y el factor reumatoide positivo (> 1:64) fueron predictores de mal pronóstico, aunque no se hizo análisis estadístico.<sup>16</sup>

Otro estudio realizado con seguimiento de 12 años en pacientes con duración de la artritis reumatoide de 7.4 años y aplicando un análisis multivariado con regresión de COX se identificó que la edad, el índice funcional de discapacidad (FDI, de las siglas en inglés para Functional Disability Index) obtenido del HAQ, el dolor, la agresividad de la enfermedad y la depresión y evaluado por el Arthritis Impact Measurement Scales (en la primera evaluación), predecían un mal desenlace definiendo este punto como una disminución en el FDI. En este estudio tanto el factor reumatoide como la educación no correlacionaron con el desenlace.<sup>16</sup>

En 2003 se publicó un estudio para determinar los factores pronósticos de discapacidad en artritis reumatoide temprana, así como la afectación a escala radiográfica y el curso funcional de la enfermedad en pacientes con AR de menos de un año de evolución a quienes se les dio seguimiento durante cinco años. Al final del estudio un HAQ alto correlacionó con dolor, con puntaje de actividad de la enfermedad (DAS, de las siglas en inglés para Disease Activity Score) elevado, con mayor cuenta de articulaciones dolorosas, así como con reactantes de fase aguda elevados y la presencia de erosiones como factor independiente del HAQ; el sexo, la edad, así como el factor reumatoide, isotipos IgA o IgM, así como los genes clase II no contribuyeron significativamente a predecir la discapacidad a cinco años.<sup>34</sup>

Al año siguiente, otra investigación, como derivado de una revisión sistemática, concluye que parte del desenlace funcional en el trabajo depende de una desadaptación biopsicosocial entre la capacidad del individuo y las demandas de trabajo.<sup>38</sup>

- **Predictores de mortalidad.** Existen cuatro estudios realizados para evaluar mortalidad en pacientes con artritis reumatoide y seguimientos de ocho hasta 12 años, y con un número de pacientes de 75 hasta 805. Se comentan siguiendo el orden de aparición. En el primer estudio (1986) los principales predictores de mortalidad determinados fueron mala clase funcional de la AR, número de articulaciones afectadas y la presencia de factor reumatoide (FR). En este estudio las causas de

muerte fueron leucemia, linfomas, septicemias.<sup>25</sup>

El segundo evaluó (1987) pacientes por un periodo de nueve años, en este ensayo lo relevante fue que la edad al inicio de la enfermedad fue predictor de mortalidad, adicionalmente el nivel de educación, cuenta articular, uso de glucocorticoides y la evaluación del HAQ fueron los predictores más importantes. Cabe mencionar que no se evaluó la presencia de nódulos reumatoides ni de FR.<sup>14</sup>

En el tercero (1989), los predictores clínicos de mortalidad incluyeron úlceras cutáneas, vasculitis cutánea, neuropatía, escleritis y crioglobulinas positivas. En este grupo de pacientes, los infartos al miocardio, las neumonías y las complicaciones gastrointestinales fueron las causas de muerte.<sup>24</sup>

En el cuarto estudio (1991) se encontraron covariables como el uso de prednisona, edad, sexo masculino, soltero y desempleado como predictores de mortalidad.<sup>8</sup>

#### INICIO DEL TRATAMIENTO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

En primer término se debe considerar que la AR es una enfermedad potencialmente catastrófica que requiere de un manejo enérgico una vez que se ha establecido el diagnóstico del padecimiento. El objetivo final de dicho tratamiento será intentar alcanzar una remisión de la enfermedad poniendo en juego los mejores recursos terapéuticos disponibles.

Una premisa muy importante para el tratamiento de la AR es iniciar el tratamiento de la

enfermedad lo más temprano y agresivo posible; diversos estudios han enseñado que el tratamiento combinado tiene mejores resultados que la monoterapia<sup>1-3</sup> e incluso que la combinación de tres FARME puede ser mejor que la de dos FARME.<sup>4</sup> Sin embargo, también sabemos que el tratamiento con FARME, aun combinado, puede lograr el control de los signos y síntomas de la enfermedad, pero no ser suficiente para inhibir el daño articular estructural; por eso es importante considerar el uso de agentes biológicos que ya han demostrado ser eficaces no sólo para el control de los signos y síntomas, sino también para disminuir<sup>5,6</sup> e incluso inhibir el daño.<sup>7</sup>

Basado en lo anteriormente expuesto, se propone la guía de inicio de tratamiento en la AR contenida en el cuadro 5 con la finalidad de que pueda ser un camino viable y eficiente evitándose tratamientos innecesarios que sólo retrasan el control adecuado y la inhibición de la actividad de la enfermedad.

#### ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN ARTRITIS REUMATOIDE

En los últimos 50 años la estrategia del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) fue diseñada bajo la premisa errónea de que el pronóstico de la enfermedad en general era favorable. Actualmente sabemos que la mayoría de pacientes con enfermedad activa está clínicamente discapacitada en los primeros 20 años de la enfermedad y más de 90% de pacientes con sinovitis tienen evidencia radiológica de erosiones en los primeros dos años después de establecido el diagnóstico a pesar del tratamiento convencional con FARME.<sup>1</sup>

**Cuadro 5.** Lineamientos recomendados para el inicio del tratamiento de la artritis reumatoide.

1. El tratamiento de la AR deberá iniciarse con dos fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) y a juicio del médico tratante se podrá añadir un tercer FARME; en todos los casos se deberá tomar en consideración que las dosis terapéuticas sean las óptimas. El enfermo recibirá durante no más de tres meses la combinación escogida y se podrá modificar sustancialmente después del tiempo mencionado en caso de no obtenerse la respuesta esperada (remisión parcial o total de la enfermedad).
2. Cuando se requiera el ajuste por falla terapéutica o deficiente respuesta, se podrá elegir cualesquiera de las siguientes opciones:
  - Agregar o sustituir un FARME al esquema ya establecido, incluyendo dosis bajas de prednisona ( $\leq 10$  mg/día), o bien
  - Iniciar un agente biológico combinado con un FARME.

**Cuadro 6.** Situaciones especiales a considerar para el uso temprano de agentes biológicos

- Pacientes con AR activa < 3 meses de evolución con presencia de erosiones.
- Pacientes con AR activa sin erosiones pero con enfermedad persistente a pesar del empleo de dos o más FARME.
- Pacientes con AR activa que presentan contraindicación o intolerancia a diversos FARME.
- No existe consenso sobre el inicio de agentes biológicos en AR con actividad intensa y manifestaciones extraarticulares del padecimiento.

Aunque la cura aún no es un objetivo viable, la remisión sí lo es. En 1997 Bensen *et al.*<sup>2</sup> propusieron una nueva pirámide para el tratamiento de la AR basada en la evaluación reumatológica temprana y el empleo inicial agresivo de FARME (Cuadro 6). La monoterapia con FARME se utiliza cada vez menos con base en la evidencia creciente de que la terapia combinada con FARME o agentes biológicos es más eficiente.<sup>3-6</sup>

Está demostrada la efectividad de los modificadores de la respuesta biológica recientemente desarrollados. Su blanco son citocinas específicas poseedoras de un papel importante para perpetuar la inflamación de la AR como son el TNF $\alpha$  (siglas del inglés para Factor de Necrosis Tumoral alfa), y la IL-1 (interleucina-1) entre los que se cuentan etanercept, infliximab y adalimumab y anakinra, respectivamente.<sup>7-12</sup> Actualmente varios productos biológicos que se encuentran en investigación han sido diseñados para bloquear otras citocinas (IL-6), o bien para activación de células T (abatacept) y células B (rituximab).<sup>13-15</sup>

Información reciente muestra que la administración temprana de FARME produce mejoría clínica y retraso en la progresión radiológica de la enfermedad<sup>16,17</sup> como ocurre con metotrexato (MTX), leflunomida (LFL), sulfasalazina (SSZ), hidroxiclороquina (HCQ), ciclosporina, minociclina, azatioprina, D-penicilamina y oro intramuscular. Comparten todas algunas características como son el lento inicio de acción y un mecanismo de acción no bien dilucidado. En un metaanálisis de estudios ciegos y controlados se encontró que la potencia relativa de la mayoría (MTX, SSZ, oro IM y D-penicilamina) es similar y que la de HCQ y oro oral son menos potentes.<sup>18</sup> En comparación con MTX la leflunomida tiene eficacia similar para control de variables clínicas de actividad de la enfermedad y progresión radiológica.

En la literatura sobre terapia combinada con FARME se refiere al metotrexato (MTX) como la piedra angular de los esquemas terapéuticos. El primer estudio clínico de terapia combinada con MTX fue hecho en 1995 por Tugwell, *et al.*,<sup>19</sup> en pacientes con respuesta parcial a MTX en las dosis máximas toleradas, agregando ciclosporina (2.5 a 5 mg/kg) o placebo. Los pacientes que recibieron ambos FARME tuvieron una mejoría de 25% tanto en la cuenta de articulaciones dolorosas comparado con el grupo placebo o 4.8 articulaciones (95% IC, 0.7 a 8.9;  $p = 0.02$ ), y 25% de mejoría en la cuenta de articulaciones inflamadas o 3.8 articulaciones (95% IC 1.3 a 6.3;  $p = 0.005$ );

en comparación con el grupo que recibió sólo MTX (ACR20 en 48% vs. 16%, respectivamente). La toxicidad principal fue el incremento en creatinina sérica ( $p = 0.02$ ).

O'Dell, *et al.*,<sup>3</sup> realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado y con un periodo de observación de dos años, que comparó el índice Paulus 50 en 102 pacientes adultos con AR, tratados con MTX+SSL\*HCQ. Los resultados mostraron que la terapia triple con MTX+SSZ+HCQ fue superior a la combinación HCQ\*SSZ. Cabe destacar que la toxicidad no se incrementó en los grupos de terapia combinada en comparación con el MTX como única terapia.

En el estudio COBRA (de las siglas en el artículo original para Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis), 155 pacientes adultos con AR de menos de dos años de evolución se aleatorizaron para tratamiento combinado con prednisolona (60 mg/día) más MTX oral (7.5 mg/sem), más SSZ (2 g/día) vs. SSZ (2 g/día) como único FARME. En la semana 40 el tratamiento mantenido fue similar puesto que en el grupo de terapia combinada se había reducido la prednisolona hasta suspenderla en la semana 28 y el MTX se suspendió hasta la semana 40. En la semana 28 el grupo de terapia combinada mejoró significativamente más que el grupo de SSZ sola con ACR20 de 72 vs. 49% y ACR50 de 49 vs. 27%, respectivamente, para uno y otro grupos. Aunque la mejoría clínica fue similar después de la semana 28, el beneficio radiológico (retardo del daño óseo) persistió a los cinco años.<sup>20</sup> Los resultados de este estudio sugieren el concepto de que utilizar glucocorticoides u otros medicamentos como terapia de inducción permiten obtener beneficios a largo plazo.

Aunque los glucocorticoides no se incluyen como FARME, los estudios recientes han demostrado su capacidad para retardar el daño óseo en AR temprana; los efectos secundarios limitan su uso por periodos prolongados como monoterapia para el control de la AR.<sup>20-24</sup> Los glucocorticoides en dosis equivalentes iguales o menores de 10 mg de prednisona por día son utilizados para tratar de 30 a 60% de los pacientes con AR.<sup>21</sup>

El empleo de terapia combinada de FARME que hasta hace una década no era tan común, se ha incrementado en forma tal que más de 30% de los pacientes de AR tratados por reumatólogos la utilizan;<sup>25</sup> este incremento ha sido favorecido por los resultados de estudios que compararon frente a frente FARME combinados vs. MTX<sup>3-4</sup> y estudios

que demostraron el beneficio adicional de agregar otro FARME a pacientes en MTX con enfermedad activa.<sup>10,19,26,27</sup> Con el MTX como único FARME, un tercio de los pacientes mejora 50% después de dos a cuatro años<sup>3</sup> y el añadir ácido fólico oral previene toxicidad hepática (elevación de transaminasas) sin reducir la eficacia de MTX.

El oro (oral y parenteral) ha caído en desuso por su prolongado inicio de respuesta benéfica, su toxicidad y estar disponible en México. La azatioprina y la ciclofosfamida se utilizan en AR con manifestaciones extraarticulares refractarias a otros tratamientos y administradas durante periodos cortos por su probable asociación a neoplasias.

### CRITERIOS DE FALLA DEL TRATAMIENTO

El manejo óptimo de los FARME, administrados individualmente o en combinación, con selección adecuada del paciente y siguiendo instrucciones precisas de los FARME (metotrexato, sulfasalazina, hidroxiclороquina, azatioprina, sales de oro, leflunomida, ciclosporina A y otros, en particular el citado en primer lugar), ha mejorado notablemente el manejo global y la seguridad en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en las últimas dos décadas.<sup>1-4</sup> Por ello, se recomienda como administración *ad hoc* precediendo a la de cualquier producto biológico.

Una vez establecido el diagnóstico de AR debe iniciarse tratamiento con dos FARME, y a juicio del médico tratante se puede agregar desde el inicio un tercer fármaco. De la misma manera, el empleo de dosis bajas de prednisona al inicio del tratamiento o durante el seguimiento, del orden de 7.5 a 10 mg/día, también queda a criterio del médico tratante.

El paciente debe ser seguido de manera estricta para detectar oportunamente la falla terapéutica o la aparición de efectos adversos y actuar en consecuencia.

#### **Indicadores de falla terapéutica utilizando FARME**

Dado que los pacientes con AR pueden no mostrar mejoría con la administración apropiada de FARME, o bien desarrollar eventos adversos indeseables, actualmente se recomienda el empleo temprano y oportuno de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como adalimumab, etanercept o infliximab.

Se define como falla terapéutica a FARME cuando:

- El paciente persiste con actividad de la AR a pesar de haber recibido al menos dos o tres FARME a dosis óptimas (Cuadro 1) y por tiempo apropiado (tratamiento durante al menos cuatro a seis meses sin respuesta a los mismos). Ante la falla a un FARME determinado se puede y es válido intentar la adición de otro fármaco.
- El (los) FARME ha (n) tenido que ser suspendido (s) por la aparición de efectos adversos.

Se recomienda que antes de considerar como falla terapéutica a FARME en pacientes con AR tratados por terceras personas, se revise cuidadosamente el tratamiento administrado previamente, y si se concluye que la actividad es consecuencia de falla de los FARME, se proceda entonces como se indica.

Una vez definida la existencia de falla terapéutica de los FARME añadidos al tratamiento sintomático, deberán considerarse los agentes biológicos, según sus indicaciones, los medios para evaluar la respuesta al tratamiento y los criterios de remisión. Estos conceptos se comentan a continuación, deduciéndose algunas recomendaciones.

#### **Indicaciones para el empleo de inhibidores de factor de necrosis tumoral**

El empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con AR y otros padecimientos reumáticos sólo deben realizarlo médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dichas enfermedades, así como familiarizados con los instrumentos de evaluación de la eficacia y seguridad de los mismos. Las siguientes situaciones son tributarias del empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral en AR:

- Primero, falla terapéutica a FARME como ha quedado definido.
- Segundo, actividad importante de la AR, definida como la presencia de DAS (disease activity score)  $28 > 3.1$ .<sup>5-7</sup>
- Tercero, pacientes con AR con factores de mal pronóstico como 8-12 articulaciones inflamadas de manera persistente; puntaje en el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) de 4 a 11 o  $> 11$ ; proteína C reactiva

> 20 mg/litro; factor reumatoide positivo a títulos elevados y/o anticuerpos citrulinados positivos.<sup>8-10</sup>

- Cuarto, artritis reumatoide temprana, como se define previamente.

En virtud de que hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos entre los tres inhibidores de factor de necrosis tumoral disponibles (adalimumab, etanercept e infliximab) y su eficacia prácticamente es comparable al menos en la AR, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica; es decir, no se ha demostrado que alguno sea más eficaz que los otros, la selección de un producto de esta clase queda a la libre decisión del médico tratante.<sup>11</sup>

Además, dado que los inhibidores del factor de necrosis tumoral generalmente otorgan una respuesta más favorable cuando se asocian a metotrexato, se recomienda mantener la administración de este FARME durante la administración del producto biológico.<sup>12-14</sup>

Por último, cabe mencionar que el empleo inicial de inhibidores del factor de necrosis tumoral antes de haber empleado FARME no tiene otra limitación que la corta experiencia y el elevado costo. No obstante, su administración está indicada y se justifica en aquellos casos en que exista alguna contraindicación específica para el empleo de los FARME convencionales.

### **Evaluación del efecto terapéutico de los inhibidores del factor de necrosis tumoral**

Si bien existen numerosos instrumentos que permiten evaluar diversas dimensiones de la evolución y el curso de la AR tales como mejoría,<sup>15-20</sup> remisión,<sup>21</sup> daño radiológico,<sup>22-24</sup> HAQ-DI, SF-36 y otros, en la práctica clínica se recomienda la evaluación y el seguimiento de los pacientes mediante un procedimiento sencillo como el Disease Activity Score que evalúa 28 articulaciones (DAS 28) mismo que permite valorar globalmente y de manera rápida la actividad y evolución articular de la AR,<sup>5-7</sup> sin olvidar los reactantes de fase aguda y las evaluaciones globales por médico y paciente.

### **Criterios de remisión**

Inducir la remisión de la AR sigue siendo el objetivo principal del tratamiento. Si bien con ante-

rioridad se utilizaron los criterios de remisión del American College of Rheumatology (ACR),<sup>21</sup> en la actualidad y dada su simplicidad, se recomienda el empleo del DAS28 (Disease Activity Score), instrumento en el que alcanzar una cifra de 2.6 es equivalente a remisión.<sup>7</sup>

### **Indicadores de falla terapéutica empleando inhibidores del factor de necrosis tumoral**

La respuesta terapéutica a los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa es impredecible en forma individual para cada paciente aunque la respuesta esperada tiene fundamento clínico y estadístico. Así, al analizar la respuesta informada en ocho estudios, utilizando etanercept, infliximab o adalimumab, Roberts, *et al.*<sup>25</sup> informaron respuesta según los criterios del ACR de 20% en 45% a 85%, de 50% en 21 a 69% y de 70% en nueve a 25% de los pacientes, situación que ha llevado a concluir que globalmente alrededor de 60% de los pacientes responden a su empleo.<sup>26</sup> Por ello, y de la misma manera que con el empleo de los FARME, se considera falla terapéutica cuando después de tres meses de su administración no se ha logrado controlar satisfactoriamente la enfermedad.

### **Recomendaciones**

En opinión de los participantes en la elaboración de estas recomendaciones, el Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades reumáticas (GENTE), acuerda que una respuesta clínica de 20% según los criterios del ACR<sup>15-18</sup> no tiene relevancia y puede considerarse como falla al tratamiento, máxime si se considera que la mejoría en este rango ocurre en 14 a 27% de los pacientes tratados con placebo.<sup>25</sup> En pacientes en quienes se han alcanzado respuestas de 50 a 70% de acuerdo con los criterios del ACR, se debe evaluar individualmente la adición de otro FARME convencional u otros recursos terapéuticos.

Dado que no existe ninguna experiencia, no se recomienda en este momento la administración simultánea de dos inhibidores del factor de necrosis tumoral, o bien de uno de ellos con otro producto biológico.

Por último, en fecha reciente se han publicado diversos estudios que informan de respuesta favorable al iniciar otro producto biológico con propiedades semejantes. Así, ante la falla terapéutica,

definida como ausencia de respuesta después de ocho a 12 semanas de administración de un biológico, se justifica plenamente cambiar de etanercept a adalimumab, de infliximab a adalimumab, de infliximab a etanercept y viceversa.<sup>27-34</sup>

## TAMIZAJE PARA TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una de las infecciones de mayor morbimortalidad y de mayor prevalencia, con 8.3 millones de infectados anualmente en el mundo, lo que significa 1.8 millones de muertes cada año. En México ocurren 1,200 muertes al año por esta enfermedad.

Se sabe que la vacunación con BCG no es sinónimo de eficacia, la que va de 80% (Canadá) hasta 0% (India), pero en general el balance es que sí resulta eficaz para prevenir infecciones tuberculosas graves dentro de las que se incluyen a la meningitis y la forma miliar, así como potencialmente evitar la enfermedad multifarmacorresistente.

La intradermorreacción asociada a la vacunación es del orden de 4-10 mm y persiste por años; así, en nuestra población adulta joven<sup>1</sup> (estudiantes de Medicina) que recibieron casi en su totalidad vacunación con BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*),

el PPD (Purified Protein Derivative) es positivo en la tercera parte, porcentaje que suele incrementarse 10-15% con la prueba de refuerzo ("booster"). En etapas posteriores (35 o más años de edad) como ocurre en los pacientes con artritis reumatoide (AR), se observa el PPD positivo en alrededor de 10%. La lectura posterior a la inyección intradérmica de 5 U de tuberculina se lee a las 48-72 horas mediante la induración (mm) en inmunosuprimidos como en los pacientes bajo tratamiento con FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como MTX, sulfasalazina, azatioprina y leflunomida, se considera como PPD positivo a aquel igual o mayor a 5 mm. El PPD tiene baja sensibilidad y especificidad (reacción cruzada con otras micobacterias no tuberculosas); en los recién infectados suele tardar seis a 10 semanas en hacerse positiva la intradermorreacción, en la Tb pulmonar activa el PPD es positivo en 80% y en menor cuantía en la Tb pleural, pericárdica o peritoneal.

Recientemente se han desarrollado otras pruebas que pudieran ser de mayor utilidad que el PPD como es la de interferón gamma (quantiferón), con antígenos específicos (ESAT-6 y CFP-10) para *Mycobacterium tuberculosis* y con potencial mayor sensibilidad y especificidad; que aunque se

**Cuadro 7.** Recomendaciones para optimizar sensibilidad y especificidad de la información radiológica en la identificación de pacientes con AR candidatos a tratamiento con agentes biológicos.

1. A todos los pacientes candidatos a recibir tratamiento con biológicos se les tomará radiografía PA de tórax en busca de cualquier dato compatible con tuberculosis latente, activa o curada, o susceptible de hacer la investigación de infección tuberculosa, sea presente o pasada. A saber:
  - Complejo de Gohn o granuloma calcificado
  - Derrame pleural o paquipleuritis
  - Imágenes apicales
  - Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar
  - Bronquiectasias, bulas o cavitación
  - Imagen o patrón intersticial
  - Nódulo único o múltiples
  - Imagen de fibrosis

**Comentario.** Se desconoce si la presentación radiológica de la tuberculosis en los pacientes con AR bajo tratamiento con FARME es similar a lo observado en la población general en las tres siguientes circunstancias:

- Con imágenes típicas de Tb secundaria.
  - O de reactivación (enfermedad de lóbulos superiores y cavitación).
  - O atípicas de acuerdo con la característica asociación a la Tb primaria con expresión en lóbulos inferiores, adenopatía y derrame pleural.
- En general, la expresión radiográfica parece depender en mayor grado de la respuesta del hospedero o de patologías pulmonares de fondo y no del tiempo de la infección inicial o de reactivación de las micobacterias.<sup>2,3</sup>
  - La tomografía computada de alta resolución es útil para definir actividad de la tuberculosis, aun en aquellos pacientes con frotis para bacilos ácido alcohol resistentes negativos.<sup>4</sup>
  - Es importante mencionar que algunos de los patrones radiológicos pudieran observarse como expresión extraarticular de la artritis reumatoide (nódulos, bronquiectasias, procesos neumónicos y otros).

**Cuadro 8.** Recomendaciones para optimizar sensibilidad y especificidad de los estudios auxiliares para tamizaje de tuberculosis en candidatos a terapia biológica en artritis reumatoide.

1. La prueba de PPD se medirá en mm, y de acuerdo con la medición se deberá considerar como positiva si el diámetro mayor de la induración es > 5 mm.
2. La prueba de PPD debe aplicarse con la dosis de 5 UI.
3. Los pacientes no reactivos a PPD podrán ser anérgicos si no son reactivos a otros antígenos comunes en la población (Candida). Deberán ser considerados para un segundo reto a las dos semanas con otra prueba de PPD 5 UI, particularmente en caso de reactividad a Candida o tricofiton.
4. El PPD se leerá a las 48 y 72 horas con todos los detalles técnicos (medir la induración por su diámetro transversal, iluminación adecuada).
5. Cualquier alteración en los exámenes de laboratorio que pudiera sugerir tuberculosis, deberá ser estudiada particularmente; éste es el caso de alteraciones compatibles con tuberculosis en el examen general de orina: hematuria en ausencia de alguna patología específica, en los que es imperativo realizar BAAR seriados en orina y cualquier BAAR positivo obliga a realizar cultivo para micobacterias; otro es el caso de hipofosfatemia en individuo con fiebre o ante ultrasonografía sugestiva de hepatitis granulomatosa, en cuyo caso se realizará biopsia hepática y tinciones para BAAR.

ha informado en los países desarrollados, no se ha ratificado en otras naciones en donde la Tb es más frecuente. Esta prueba resulta poco sensible y no correlaciona con el PPD; en Tb activa es positiva en 81% de los pacientes, pero la sensibilidad en personas con riesgo es pobre (4-44%).<sup>1A</sup>

### **Tamizaje en México de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide susceptibles a terapia con bloqueadores anti-TNF**

Con la finalidad de mejorar la sensibilidad y especificidad para identificar a pacientes con artritis reumatoide (AR) susceptibles a tratamiento con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), pero con mayor riesgo para tuberculosis, proponemos la guía contenida en los cuadros 7 y 8. La premisa esencial es que todo paciente con tuberculosis activa deberá ser descartado para recibir terapia biológica.

#### **SEGURIDAD DE LOS BLOQUEADORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$**

Los bloqueadores del TNF han sido empleados en más de 700,000 pacientes con excelente tolerabilidad, eficacia a corto y a largo plazos, con disminución, retraso y evasión del daño estructural en los pacientes con AR. Aunque hace sólo unos años su administración se limitaba al 10% de los pacientes con AR agresiva, en los países desarrollados actualmente se administra hasta en 35%, y seguramente este porcentaje se incrementará y se incluirán con mayor frecuencia en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad; lo anterior, sustentado además en estudios de costo-beneficio.

### **Asociación con procesos infecciosos**

La asociación con procesos infecciosos es una eventualidad a considerar puesto que aunque no frecuente, se han descrito infecciones graves.<sup>1-5</sup> La tuberculosis (Tb) es característica, y ha disminuido ante la exclusión de pacientes con evidencia de Tb mediante PPD y tele de tórax; así, su asociación se ha abatido hasta en 85%. En los pacientes con artritis reumatoide (AR) más agresiva, hay mayor expresión de IFN $\gamma$  en las células sanguíneas y menores niveles de expresión de TNF, por lo que su bloqueo adicional puede resultar crítico para el desarrollo de esta infección.<sup>6-8</sup>

En ratones en los que se deleciona (knock-out) el gen para el TNF y se infectan con bacilo tuberculoso, disminuye su supervivencia de 50 a 33 días y desarrollan abscesos tuberculosos diseminados.

La tasa de Tb en pacientes con AR es de 6.2/100,000 y se incrementa cuatro veces más en los tratados con infliximab (24.4/100,000), y menor con adalimumab y etanercept, con desarrollo más frecuente de enfermedad extrapulmonar (incremento de 18 a 57%) y diseminada (aumento de < 2% a 50%). El tiempo promedio de presentación en los casos de Tb asociados a infliximab es de 12 semanas, con adalimumab es de 30 y con etanercept es de 46 semanas.<sup>2,9</sup> También deben tenerse en cuenta las micosis profundas que se presentan característicamente como fiebre en estudio (histoplasmosis y coccidioidomicosis) y a la listeriosis; esta última particularmente informada en personas de edad avanzada bajo tratamiento con infliximab habitualmente en combinación con FARM.<sup>10</sup>

Aunque la respuesta cutánea (PPD) tardía puede ser variable en los pacientes con AR y en particular en nuestro medio ante la exposición a BCG, la administración de anti-TNF debe de evitarse o retrasarse y recibir quimioprofilaxis con isoniazida en aquellos con PPD > 5 mm o ante radiografía de tórax sugerente de infección.<sup>11</sup>

Los pacientes con AR tratados con los FARME convencionales o con bloqueadores del TNF, deben de recibir vacunación para neumococo y posiblemente en casos seleccionados debiéramos emplear tratamiento profiláctico para *Pneumocystis jiroveci* (antes *carinii*), en particular en quienes han recibido dosis iguales o mayores de 15 mg/día de prednisona durante cuatro semanas, bajo tratamiento con MTX y con linfopenia grave. Los pacientes que viven en áreas endémicas de histoplasmosis, probablemente debieran recibir bloqueadores de TNF de vida media corta (etanercept) preferentemente a los de vida larga (infliximab) y se les debieran hacer estudios para coccidioidinia e histoplasmina.

Además de los procesos infecciosos descritos, se ha informado de incremento en la presentación de insuficiencia cardíaca congestiva,<sup>12</sup> sobre todo en pacientes con antecedentes de cardiopatía por lo que, en aquellos con factores de riesgo, deberán de usarse con sumo cuidado. En menor medida se ha descrito la asociación con enfermedades desmielinizantes,<sup>13,14</sup> lo que obliga al médico a realizar examen físico completo (con exploración neurológica). A pesar de la rareza de esta asociación, al suspenderse el tratamiento, el proceso neurológico puede revertir. Excepcionalmente se ha informado la concurrencia de hepatitis fulminante.<sup>15</sup>

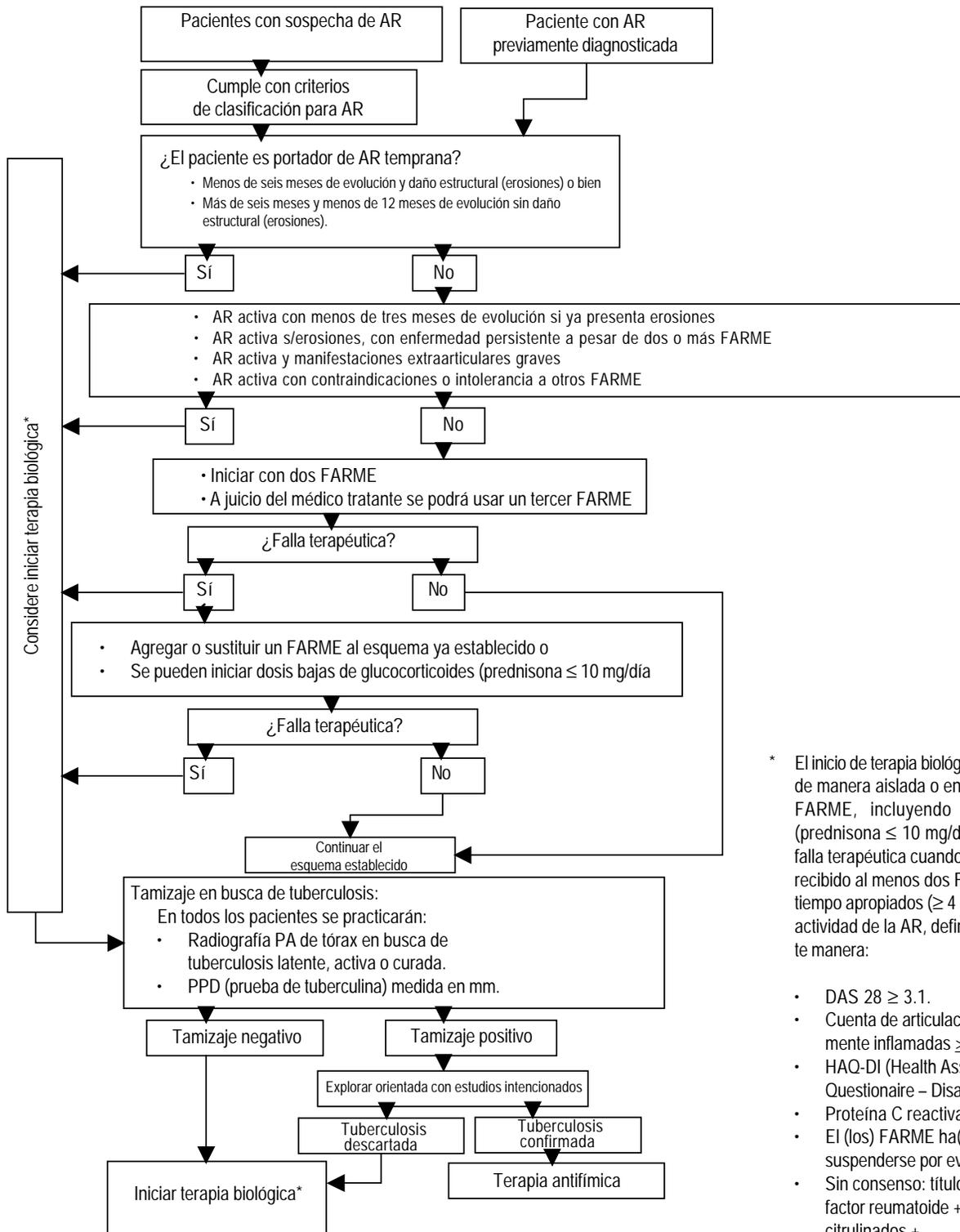
Los pacientes con AR agresiva tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas, aunque hay también asociación con el empleo de medicamentos anti-TNF. Las evidencias sugieren que los pacientes con presentación de estos procesos linfoproliferativos son aquellos con enfermedad más agresiva, de mayor tiempo de evolución y bajo tratamiento con FARME y en particular la azatioprina.<sup>16</sup>

Los pacientes con AR bajo tratamiento con anti-TNF incrementan sus autoanticuerpos que incluyen a los antinucleares en 30 a 40-53%; menos común (14%) es la asociación con anti-DNA, habitualmente de un solo isotipo de inmunoglobulina, aunque rara vez hay síndrome lúpico con anti-DNA de diversas inmunoglobulinas (IgM, G y A).<sup>17,18</sup>

## Otras advertencias asociadas con el empleo de los anti-TNF

- **Anti-TNF y cirugía.** En el caso de cirugía de urgencia, se sugiere no administrar el agente biológico, sino 2-4 semanas después del evento. Deben de seguirse las guías de manejo de profilaxis con antibióticos para estas cirugías y para las de elección. Recientemente, Den Broeder, *et al.* informaron que en caso de cirugía ortopédica de elección hay mayor riesgo de infección en pacientes con AR bajo tratamiento con anti-TNF que son sometidos a cirugía del pie (razón de momios [OR de las siglas en inglés para odds ratio] de 3.1), en aquellos con diabetes mellitus (OR 1.9) y los que están bajo tratamiento con prednisona (OR 1.8). Es interesante señalar que en cirugía electiva no se incrementa el riesgo de infección en pacientes que reciben estos medicamentos en el perioperatorio.<sup>19</sup>
- **Vacunas y uso de biológicos.** No hay experiencia respecto al uso de vacunas con virus vivos atenuados durante el tratamiento con agentes anti-TNF, por lo que se sugiere evitarlas. En el caso de vacunación con polisacáridos para neumonía por neumococo, aunque los pacientes bajo este tipo de tratamiento son capaces de montar respuesta inmune adecuada, en general lo hacen en menor porcentaje y a menores títulos de anticuerpos al compararse con la población que no está bajo tratamiento con bloqueadores del TNF.<sup>20,21</sup>
- **Anti-TNF en mayores de 65 años de edad.** Basándose en lo informado en la literatura a pesar de no contar con estudios específicos al respecto, se sugiere lo siguiente para el empleo de medicamentos anti-TNF:
  - Limitar su uso en pacientes sin enfermedad cardiovascular concomitante, en particular clase funcional III y IV.
  - Considerar el ajuste de la dosis del biológico tan pronto como sea posible.
  - Estrechar la vigilancia con respecto a procesos infecciosos, neoplasias (linfoma), eventos cardiovasculares y otros.<sup>10,12</sup>
- **Uso de agentes biológicos y embarazo.** La conclusión al respecto por ahora es la siguiente:

ADDENDUM. Normas para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).



\* El inicio de terapia biológica puede hacerse de manera aislada o en combinación con FARME, incluyendo glucocorticoides (prednisona ≤ 10 mg/día). Se considera falla terapéutica cuando a pesar de haber recibido al menos dos FARME en dosis y tiempo apropiados (≥ 4 meses) persiste la actividad de la AR, definida de la siguiente manera:

- DAS 28 ≥ 3.1.
- Cuenta de articulaciones persistentemente inflamadas ≥ 8.
- HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) ≥ 4.
- Proteína C reactiva ≥ 20 mg/litro.
- El (los) FARME ha(n) debido suspenderse por eventos adversos.
- Sin consenso: títulos elevados factor reumatoide + y/o anticuerpos citrulinados +.

- A pesar de que actualmente no hay estudios controlados que muestren evidencia de que los inhibidores del TNF tengan efectos nocivos durante el embarazo (incluida teratogenicidad) y considerando que en la AR la actividad de la enfermedad generalmente disminuye durante el mismo, no se recomienda su uso durante el embarazo y hasta el momento están proscritos en la lactancia.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

La artritis reumatoide (AR) aunque es un padecimiento catastrófico, es potencialmente modificable en su historia natural. Lo anterior ha sido posible gracias al conocimiento de los procesos inmunopatogénicos que se conforman por diversos protagonistas celulares y los productos solubles de dichas células tales como citocinas, quimiocinas, metaloproteasas y factores angiogénicos. De ahí surgió el grupo de fármacos modificadores de enfermedad (FARME) actualmente considerados como convencionales porque existe acuerdo para su empleo.

Con base en el avance en el conocimiento de la patogenia de la AR, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que bloquean las acciones y repercusiones de esos protagonistas, traducándose en la disminución del proceso inflamatorio y el retraso o no aparición de las alteraciones o daño estructural.

Los conocimientos logrados a través de estudios controlados permiten recomendar la combinación de metotrexato con alguno de los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral, lo que resulta en la mejor opción para alcanzar respuestas adecuadas y la potencial remisión de la enfermedad. Efectivamente, esto no sólo detiene el proceso inflamatorio y los cambios estructurales, sino que además mejora la calidad de vida e incrementa la supervivencia de aquellos quienes sufren esta enfermedad que representa un problema grave de salud.

Actualmente también reconocemos factores de mal pronóstico que contribuyen a la gravedad de la AR, que se comentan en la sección correspondiente de esta comunicación. El clínico, a través del adecuado escrutinio, evaluación y tamizaje, selecciona, inicia y conduce el tratamiento.

La combinación de medicamentos modificadores de la enfermedad, empleada por la mayoría de los especialistas con el objetivo de lograr algo más

que el simple alivio sintomático. Hemos aprendido que aplicando tratamientos que aun cuando son algo agresivos –pero lo sabemos y puede evitarse o reducirse el riesgo– son sin duda más eficaces y su uso oportuno (temprano) permite lograr mayores y mejores resultados, con remisiones clínicas alrededor de 30 a 40%. Sin embargo, en ocasiones y a pesar de ello, los cambios estructurales progresan; en esos casos y en los pacientes en quienes no obtenemos una respuesta satisfactoria, debemos de considerar la terapia biológica, después de descartar en lo posible tuberculosis latente o activa, lo que exige la práctica de PPD y radiografía PA de tórax.

Estas conclusiones se apoyan en lo que cada sección describe en este informe producto de la discusión coordinada del Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades reumáticas.

## REFERENCIAS

### ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA

1. Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 2: 1619-54.
2. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2000; 39(Suppl 1): 24-9.
3. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid diseases. *Ann Rheum Dis*. 1977; 36: 71-3.
4. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-91.
5. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 648-53.
6. Van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
7. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJW, Mani RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an 8 year study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
8. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 363-9.
9. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13: 841-5.
10. Mitchell DM, Spitz P, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 20: 706-14.
11. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* (Oxford). 2001; 40: 1211-20.

12. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1808-13.
13. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1: 1036-8.
14. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
15. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27: 623-9.
16. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, et al. On behalf of the Rheumatic Research Foundation, Utrecht, The Netherlands. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468-77.
17. Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 453-8.
18. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-9.
19. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18. Erratum in: *Lancet* 1998; 351: 220.
20. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
21. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
22. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
24. Smolen JS, Emery P, Bathon J. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. Preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 1): 64.
25. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
26. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for Monitoring Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1966; 39: 723-31.
27. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis. The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 214-8.
28. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persisting from self limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993; 97-103.
29. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

1. van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 284-92.
- 1a. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1830-5.
- 1b. 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.
2. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Lanchbury JS. HLA class II sequence polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 749-55.
3. Gao X, Gazit E, Livneh A, Statsny P. Rheumatoid arthritis in Israeli Jews: Shared sequences in the Third hypervariable region of DRB1 alleles are associated with susceptibility. *J Rheumatol* 1991; 18: 801-3.
4. Singal DP, Green D, Reid B, Gladman DD, Buchanan WW. HLA-D region genes and rheumatoid arthritis (RA): Importance of DR and DQ genes in conferring susceptibility to RA. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 23-8.
5. Olsen NJ, Callahan LF, Brooks RH, Nance EP, Kaye JJ, Stastny P, et al. Association of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988; 84: 257-64.
6. Alarcon GS, Koopman WJ, Acton RT, Barger BO. Seronegative rheumatoid arthritis: A distinct immunogenetic disease? *Arthritis Rheum* 1982; 25: 502-7.
7. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-6.
8. Leigh JP, Fries JF. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1307-12.
9. Hart FD. Presentation of rheumatoid Arthritis and its relation to prognosis. *Br Med J* 1977; 2: 621-4.
10. Bywaters EG, Curiven M, Dresner E. Ten year follow-up of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1960; 2:1381-3.
11. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Prognostic value of early features in rheumatoid disease. *Br J Med* 1976; 1: 1243-5.
12. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of

- rheumatoid arthritis in young adults: Comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 1976; 5: 299-326.
13. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: Results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1029-35.
  14. Pincus T, Callahan LF, Vaughn WK. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 240-51.
  15. Dawes PT, Fowler PD, Jackson R, Collins M, Shadforth MF, Stone R, et al. Prediction of progressive joint damage in patients with rheumatoid arthritis receiving gold or D-penicillamine therapy. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 945-9.
  16. Scott DL, Coulton BL, Symmons DP, Popert AJ. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-11.
  - 16a. Wolfe F, Cather MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(9):1298-306.
  17. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 815-21.
  18. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C Reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977; 1: 195-7.
  19. Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis. A fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 11-20.
  20. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 274-5.
  21. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1985; 38: 973-84.
  22. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.
  23. Reisine ST, Grady KE, Goodenow C, Fifield J. Work disability among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 538-43.
  24. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
  25. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries J. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-14.
  - 25a. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 32: 430-4.
  26. Eberhardt KB, Truedsson L, Peterson H, Svensson B, Stigsson L, Eberhardt JL, et al. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA and IgM rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 906-9.
  27. Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, van der Sluijs Veer G, Boers M, van der Linden S, et al. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 603-7.
  28. Richi P, Balsa A, Muñoz-Fernández S, Villaverde V, Fernandez-Prada M, Vicario JL, et al. Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 270-2.
  29. Ohta N, Nishimura YK, Tanimoto K, Horiuchi Y, Abe C, Shiokawa Y, et al. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Human Immunol* 1982; 5: 123-32.
  30. Thomson W, Pepper L, Payton A, Carthy D, Scott D, Ollier W, et al. Absence of an association between HLA-DRB1\*04 and rheumatoid arthritis in newly diagnosed cases from the community. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 539-41.
  31. Bulpitt K, Nepom GT, Sharp J. X-Ray erosions and DR4 susceptibility alleles in early active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(Suppl): S331.
  32. van Zeben D, Breedveld F. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(Suppl 44): 31-3.
  33. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic Factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1736-43.
  34. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnet 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.
  35. 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.
  36. Ishizuka M, Hatori M, Suzuki T, Miki Y, Darnel AD, Tazawa C, et al. Sex steroid receptors in rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106: 293-300.
  37. Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S146-53.
  38. de Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, Dijkmans BA, Lankhorst GJ, Frings-Dresen MH. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1362-7.
  39. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
  40. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 870-4.
  41. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6.
  42. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.

#### INICIO DE TRATAMIENTO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. Carmichael SJ, Beal J, Day RO, Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. *J Rheumatol* 2002; 29: 2077-83.

2. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18. Erratum in: *Lancet* 1998; 351: 220.
3. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markuse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 347-56.
4. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164-70.
5. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JL, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051-65.
6. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp TJ, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
7. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
8. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
9. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
10. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 855. *Arthritis Rheum* 2004; 22: 144.
12. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
13. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143-50.
14. Kremer J, Westhovens R, Leon M, Di Georgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. A phase 2B multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of two different doses of CTLA4-Ig administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl.): S203.
15. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowka A, Close D, Stevens RM, et al. Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal antibody: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(Suppl): S197.
16. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27: 623-9.
17. Lard LR. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: results of two meta-analyses. *Am J Med* 2001; 111: 446-51.
18. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-61.
19. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and me-

#### ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN ARTRITIS REUMATOIDE

1. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 660-8.
2. Bensen WG, Bensen W, Adachi JD. Back to the future: the pyramids of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1023-7.
3. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-91.
4. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 699-704.
5. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18. Erratum in: *Lancet* 1998; 351: 220.
6. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.

- thotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41.
20. Landewe RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
  21. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2555-63.
  22. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
  23. Conn DL, Lim SS. New role for and old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 193-6.
  24. Bijlsma JWJ, Van Everdingen AA, Huisman M, De Nijs RN, Jacobs JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 82-90.
  25. Mikuls TR, O'Dell J. The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 464-5.
  26. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
  27. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
  7. <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/DAS-frame-1.htm>. Dirección en internet donde se puede consultar toda la información relativa al empleo del DAS28.
  8. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl 1): 24-9.
  9. Lindqvist E, Eberhard K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
  10. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809-19.
  11. Haroui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32(Suppl 74): 74: 3-7.
  12. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
  13. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1493-9.
  14. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2003; 48: 855. *Arthritis Rheum* 2004; 22: 144.
  15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
  16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
  17. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1564-70.
  18. Pincus T, Stein CM. ACR20: clinical or statistical significance. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1572-6.
  19. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996; 35(Suppl 2): 4-7.
  20. van Gestel AM, Prevoo ML, van'tHof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/ International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
  21. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-15.

#### CRITERIOS DE FALLA DEL TRATAMIENTO

1. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
2. Clair EW. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Primer on the Rheumatic Diseases. Klippel JH, Ed. Atlanta, GA: The Arthritis Foundation; 2001, pp. 599-606.
3. Nurmohamed MT, Dijkmans AC. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 661-94.
4. Cronstein B. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 163-72.
5. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified Disease Activity Score that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
6. Van Gestel AM, Haagsam CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that includes simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50.

22. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 706-20.
23. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1326-35.
24. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1808-13.
25. Roberts L, McColl GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risk and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004; 34: 687-93.
26. Ranganathan P. Pharmacogenomics of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 481-90.
27. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et al. Switch étanercept – infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde. *Presse Med* 2002; 31(39 Pt 1): 1836-9.
28. Van Vollenhoven R, Harju A, Branermark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195-8.
29. Sanmarti R, Gómez-Puerta JA, Rodríguez-Cros JR, Albaladejo C, Muñoz-Gómez J, Canete JD. Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 321-4.
30. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 2356-9.
31. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1098-102.
32. Brocq O, Albert C, Roux C, Gerard D, Breuil V, Ziegler LE. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 601-3.
33. Combe B. Switching between anti TNF alpha agents: what is the evidence? *Joint Bone Spine* 2004; 71: 169-71.
34. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. The efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab. A comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2005 (In press).
4. Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H, et al. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Arch Med Res* 2005; 36: 166-70.

#### SEGURIDAD DE LOS BLOQUEADORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

1. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ. The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 10: 1881-4.
2. Khanna D, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
3. Dixon WG, Watson K, Hyrih KL, Filman AJ. Intracellular bacteria infection in patients receiving biology therapy in the United Kingdom. Comparison between etanercept and infliximab: result BFR biology register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 426-53.
4. Listing J, Strangfeld A, Rau R. Infection in RA patient treated with infliximab or etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 433-75.
5. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor a therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-22.
6. Kawashima M, Miossec P. Defective Th1 immune response in the peripheral blood from patients with active rheumatoid arthritis (RA): possible contribution to tuberculosis during anti-TNF treatment. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl.): S58.
7. Pérez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent Tb prior to treating anti-TNF Therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 86 (OP0093).
8. Perez JL, Kupper H, Radin AR, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent TB prior initiating anti-TNF therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl.): S701.
9. Wallis RS, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
10. Slifman NR, Gershon SK, Lee J-H, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor a-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319-24.
11. Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Could anti-TNF-a therapy modify the tuberculin PPD response? *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl.): S323.
12. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor a therapy and heart failure: What have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040-50.
13. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Siegel JN. Demyelination diagnosed during etanercept (TNF receptor fusion protein) therapy. *Arthritis Rheum* 2000; 43(Suppl.): S228.
14. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
15. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B versus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624-5.
16. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.

#### TAMIZAJE PARA TUBERCULOSIS

1. Ramírez E, Macías JJ, Magaña M, Cuevas E, Abud-Mendoza C. *Rev. Mex Reumat* 2004; 19: 50 (20).
- 1a. Kang YA, Lee HW, Yoon HH, Cho BL, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon a assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-61.
2. Geng E, Kreiswirth, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis. A molecular epidemiology study. *JAMA* 2005; 293:2740-45.
3. Chung MJ, Goo JM and Im JG. Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 2004; 52: 175-9.

17. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 2725-7.
18. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1015-23.
19. Den Broeder AA, Schraven T, De Jong E, De Reij DRAM, Van den Hoogen FHJ. Infectious complications in elective surgery in the anti-TNF era: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:60 (OP0014).
20. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2000 (September/October); 9:441-56.
21. Rubins JB, et al. Anti-TNF-alpha therapy may interfere with pneumococcal vaccination. Internet (Cited November 7, 2002, and presented at The American College of Chest Physicians, Nov 5)
22. Imperato AK, Bingham III CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(Suppl 35): S108-114.
23. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yokum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.

*Reimpreos:*

**Dr. Efraín Díaz-Jouanen**

Hospital Ángeles de las Lomas

Vialidad de la Barranca s/n

interior 860

52763 Huixquilucan, Edo. de México

Tel.: 5246-9584

Correo electrónico: monica.ledesma@abbott.com