

Artritis reumatoide

Fecha de la última revisión: **02/10/2017**

Índice de contenidos

1. [¿De qué hablamos?](#)
2. [¿Cómo se diagnostica?](#)
3. [Análisis de laboratorio](#)
4. [Diagnóstico por imagen](#)
5. [Indices de actividad de la enfermedad](#)
6. [Comorbilidades](#)
7. [¿Cómo se trata?](#)
8. [Criterios de mal pronóstico](#)
9. [Bibliografía](#)
10. [Más en la red](#)
11. [Autora](#)

¿De qué hablamos?

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un coste económico y social muy importante. Sus características más importantes son la cronicidad y la destrucción articular dando lugar a una discapacidad severa y mortalidad prematura. Es una enfermedad de comienzo insidioso y pueden pasar meses hasta que el paciente busque consulta médica. Es muy importante un diagnóstico y un tratamiento precoces para reducir en lo posible el daño estructural.

La prevalencia en el mundo oscila entre el 0,3% y 1,2%. Los estudios en Europa han proporcionado cifras intermedias. La prevalencia en España se sitúa entre el 0,3% y 1,6% (Carmona L, 2002).

La etiología es desconocida pero se postula que la exposición repetida a ciertos agentes ambientales, unida a la predisposición genética a una respuesta inmune es una explicación razonable (Klareskog L, 2006).

El factor ambiental mejor definido es el consumo de tabaco que disminuye la respuesta al tratamiento con metotrexato y anti-TNF α (Saevarsdottir S, 2011).

Los agentes infecciosos han sido los más investigados como potenciales agentes causales. Se han relacionado el virus de Epstein-Barr, el parvovirus B19, los retrovirus, las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*) y las micobacterias con la AR.

Los factores genéticos identificados incluyen múltiples genes implicados en la respuesta inmune. Los más conocidos son determinados alelos del gen del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1, en concreto DR4 y DR1. Ambas variantes alélicas comparten la secuencia de aminoácidos glutaminaleucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA) en el dominio funcionalmente implicado en su función de unión y presentación de antígenos al receptor del linfocito T. Esta secuencia común a los diferentes alelos de DRB1 asociados a AR se denomina epítipo compartido y es la influencia genética más importante en la susceptibilidad y gravedad de la AR.

La AR se considera una enfermedad autoinmune y en la mayoría de los pacientes se observa una respuesta de autoanticuerpos que reconocen determinados autoantígenos. La generación inapropiada de células B autorreactivas es la alteración más evidente en estos pacientes, ya que se detectan junto con autoanticuerpos antes de que la enfermedad aparezca. Los más importantes son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) que reconocen diferentes proteínas en forma citrulinada en las que se han transformado enzimáticamente sus residuos arginina en citrulina.

La implicación de la respuestas T anormales en la patogenia de la enfermedad también tiene sus apoyos. La importante asociación genética de AR con el HLA-DRB1 y la abundancia de células T CD4 de memoria en los infiltrados sinoviales.

¿Cómo se diagnostica?

Historia clínica y exploración física

El diagnóstico se sospecha en todo paciente adulto que presenta una poliartritis inflamatoria, por lo que la evaluación inicial de estos pacientes requiere una adecuada historia clínica y una exploración física de gran valor no solo diagnóstico sino también pronóstico. La edad avanzada, ser mujer y presentar rigidez matutina son predictores de un diagnóstico de AR. Un número elevado de articulaciones dolorosas y tumefactas, la afectación de grandes y pequeñas articulaciones tanto de extremidades superiores como inferiores y la afectación simétrica se asoció a progresión de la enfermedad (Kuriya B, 2011).

La enfermedad comienza con dolor y tumefacción articular que se instaura en semanas o meses. Las metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) de las manos, muñecas y metatarsofalángicas (MTF) de los pies son las articulaciones más afectadas al inicio de la enfermedad. A medida que progresa se afectan otras articulaciones como hombros, codos, rodillas y tobillos. La rigidez matutina es una característica de la artritis reumatoide activa y se define como la dificultad al movimiento de las articulaciones al levantarse de la cama o después de permanecer un tiempo en reposo. La afectación articular es simétrica y la rigidez matutina de más de 1 hora de duración. Además de estos síntomas articulares el paciente puede tener síntomas generales como fiebre, cansancio, pérdida de peso y mialgias.

La afectación extraarticular puede afectar al 50% de los pacientes. La manifestación más frecuente es el síndrome de Sjögren que aparece en el 35% y que se caracteriza por sequedad bucal y ocular. Los nódulos reumatoides se presentan sobre superficies de presión como codos, tendón de Aquiles y dedos con una frecuencia del 25%. El 50% de los pacientes con AR tienen engrosamiento pleural en la necropsia, ya que suelen ser asintomáticos. Derrame pleural y pleuritis suelen ser bilaterales y hasta el 30% de los pacientes presenta enfermedad parenquimatosa pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares.

A los pacientes con sospecha de AR se le debe hacer una exploración física inicial para estimar la extensión de la afectación articular y extraarticular. Las manifestaciones articulares como la tumefacción y el dolor a la palpación simétricos de las articulaciones son los hallazgos más frecuentes. Una sinovitis franca puede ser sutil precozmente pero a medida que la enfermedad progresa se hacen aparentes el calor, eritema leve y la hinchazón de las articulaciones. También deben

identificarse las articulaciones dolorosas a la movilidad activa y/o pasiva, así como la amplitud del movimiento y las deformidades. La presencia de tumefacción articular indica una sinovitis activa, mientras que la deformidad, la disminución de la amplitud del movimiento, la alteración de la alineación o una luxación indican daño articular.

Las manifestaciones extraarticulares se presentan en pacientes afectos de AR en algún momento de la evolución de la enfermedad por lo que debería realizarse una evaluación de órganos periódicamente y si aparecen nuevos síntomas (Moreland LW, 2009).

Tabla 1. Sistemas orgánicos afectados en la AR. (Turesson C, 2003)	
Piel	Nódulos reumatoides (25-50%).
Hematológico	Anemia normocítica y normocrómica (25-30%), trombocitosis, trombocitopenia, linfadenopatía.
Síndrome de Felty	Esplenomegalia con neutropenia, linfocitos granulares grandes y trombocitopenia.
Hepático	Transaminasemia inespecífica.
Pulmonar	Engrosamiento pleural, derrames pleurales, nódulos pulmonares, neuropatía intersticial difusa, BONO, síndrome de Kaplan, artritis cricoaritenoides (arteritis pulmonar, HP, retracción pulmonar).
Cardíaco	Pericarditis, arteriosclerosis acelerada, valvulitis.
Oftalmológico	Queratoconjuntivitis seca (10-15%), epiescleritis, escleritis, uveitis, queratitis ulcerativa.
Neurológico	Neuropatía de compresión periférica, mielopatía cervical debida a subluxación de columna cervical.
Muscular	Atrofia muscular, miositis inflamatoria.
Renal	Nefropatía glomerular membranosa leve, amiloide reactivo.
Vascular	Vasculitis de pequeños vasos, vasculitis sistémica.

La AR se diagnostica clínicamente. Una artritis poliarticular, simétrica que afecta a pequeñas articulaciones de las manos y de los pies en una mujer casi es exclusiva de esta enfermedad. Los anti péptidos citrulinados (anti-CCP), el factor reumatoide (FR) y la detección de cambios erosivos confirman el diagnóstico.

Un diagnóstico y un tratamiento precoces reducen el daño estructural. La mayoría de los pacientes tienen un daño radiológico en los primeros 2 años de la enfermedad y es en este periodo cuando el daño estructural avanza con más rapidez. Toda artritis de más de 4 semanas de duración debe ser referida a atención especializada y en caso de sospecha de una artritis séptica la derivación será inmediata.

Criterios de derivación de AR (SERAP proyecto de la SER)

Presencia durante más de 4 semanas de:

- Tumefacción en dos o más articulaciones.
- Afectación de articulaciones MCF y MTF.
- Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración.

A continuación se exponen los nuevos criterios 2010 para la clasificación de la AR.

Criterios para la clasificación de Artritis Reumatoide 2010 ACR/EULAR

El objetivo principal de estos nuevos criterios no es diagnosticar sino identificar pacientes con sinovitis precoz, aquellos con mayor riesgo de presentar enfermedad persistente y/o erosiva, y por ello identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse del inicio de un tratamiento precoz con FAME.

Estos criterios se basan en la presencia de sinovitis en al menos una articulación, ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicarla y obtener una puntuación ≥6.

Criterios de clasificación de AR (algoritmo basado en puntuación: sumar la puntuación de las categorías A-D), una puntuación de ≥6/10 es necesaria para clasificar a un paciente con AR definitiva.

Los pacientes con una puntuación de <6/10 no pueden clasificarse como AR, su condición debe ser reevaluada y los criterios pueden cumplirse acumulativamente con el tiempo.

Tabla 2. Criterios de clasificación de AR.	
A. Compromiso articular.	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesario para la clasificación).	
FR negativo y anti-CCP negativo	0
FR débil positivo o anti-CCP débil positivo	2
FR fuerte positivo o anti-CCP fuerte positivo	3

C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación).	
PCR normal y VSG normal	0
PCR elevada o VSG elevada	1
D. Duración de los síntomas.	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

La afectación articular se refiere a cualquier articulación tumefacta o dolorosa, que puede ser confirmada por presencia de sinovitis en una prueba de imagen.

Las articulaciones interfalángicas distales (IFD), las primeras carpometacarpianas y las primeras metatarsofalángicas (MTF) están excluidas de la evaluación.

Articulaciones grandes se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas se refiere a articulaciones metacarpofalángicas (MCF), articulaciones interfalángicas proximales (IFP), de la 2ª a 5ª MTF, articulaciones interfalángicas del pulgar y la muñeca.

Cuando hay más de 10 articulaciones afectas y una de ellas debe ser pequeña, las otras articulaciones pueden incluir otras articulaciones que no figuren en el listado previo como la temporomandiblar, acromioclavicular y esternoclavicular.

En la serología cuando hablamos de resultado negativo se refiere a valores menores o iguales al límite superior de lo normal, positiva débil cuando los valores son más altos que el límite superior de lo normal pero ≤3 veces el límite superior normal y positiva fuerte se refiere a valores que son más de 3 veces el límite superior normal.

La duración de los síntomas se refiere a la duración de los signos y síntomas de sinovitis (dolor, tumefacción y sensibilidad al tacto) de las articulaciones que están afectadas clínicamente en el momento de la evaluación, independiente del estado del tratamiento (Funovits J, 2010).

Análisis de laboratorio

De los análisis de laboratorio el FR y los anti-CCP son los que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR de reciente comienzo.

Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) reflejan la actividad inflamatoria, tanto la presencia como la intensidad de esta, pero no tienen valor diagnóstico. Se ha observado una relación entre los niveles elevados de reactantes de fase aguda especialmente la PCR, de forma mantenida y peor pronóstico de la enfermedad.

La mayor parte de los pacientes tienen anemia normocrómica o hipocrómica y normocítica generalmente leve y es debida a la incapacidad de incorporar el hierro en los depósitos de los glóbulos rojos. El hierro suele estar bajo y la ferritina elevada como reactante de fase aguda.

La presencia de FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR. Se detecta en el 75-85% de pacientes durante el curso de la enfermedad. Su sensibilidad oscila entre el 40-80%. Tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad. El FR puede aparecer antes que los síntomas clínicos de la enfermedad, pero hasta un 5% de la población general lo tiene positivo y esta cifra aumenta con la edad.

Los anti-CCP se han detectado en el suero de pacientes con AR, tiene una sensibilidad que oscila entre el 12-93% y su especificidad entre el 63-100%, solo aparece en el 1-3% de personas sanas. Muestran una ventaja para el diagnóstico, pues son más específicos para diagnosticar AR que el FR, ya que se presentan solo en un 2-5% de los pacientes con otra enfermedad reumática distinta de la AR. La mayoría de los pacientes que son positivos para anti-CCP también lo son para FR, y solo en un tercio de los pacientes ocurre lo contrario, donde el FR es negativo y los anti-CCP positivos, lo que da un alto valor predictivo para ambos resultados positivos. Su positividad en AR temprana incrementa el riesgo de progresión del daño articular y pueden predecir mejor que el FR una enfermedad erosiva. Pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con AR más grave, erosiva y manifestaciones extrarticulares (Whiting PF, 2010).

Diagnóstico por imagen

El área diana de la AR es la sinovial que recubre articulaciones, bolsas y vainas tendinosas. Las lesiones radiológicas características son osteoporosis yuxtaarticular, tumefacción fusiforme de partes blandas, erosiones y quistes óseos marginales y centrales, pérdida difusa del espacio articular y alteraciones en la alineación. Afecta de forma simétrica a las articulaciones de las manos y los pies. En las manos afectan a la muñeca, MCF e IFP y en los pies MTF y caras palmar y dorsal del calcáneo. Las erosiones se consideran uno de los factores asociados a peor evolución sobre todo si son de aparición precoz. La ecografía es superior a la radiografía simple para detectar erosiones y puede valorar el grado de sinovitis, así como visualizar el derrame, siendo de gran ayuda para la aspiración del líquido articular y las infiltraciones.

La RMN es muy sensible para visualizar sinovitis, tendinopatías y rupturas tendinosas, así como el edema óseo, predictor de una futura erosión. Puede valorar complicaciones como necrosis avascular, fracturas de estrés, quistes sinoviales periarticulares o compresión medular en el caso de subluxación atloaxoidea.

Indices de actividad de la enfermedad

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento de la AR se apoyarán en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural. Este conjunto mínimo de parámetros para evaluar la AR recomendada por OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) son:

1. Número de articulaciones dolorosas.
2. Número de articulaciones tumefactas.
3. Dolor (mediante escala horizontal analógica visual de 10 cm).
4. Evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico (escala analógica horizontal visual de 10 cm con indicador en los extremos que marquen “0” muy bien y “10” muy mal).
5. Reactantes de fase aguda que incluyen la VSG y PCR.
6. Capacidad funcional física.
7. Daño radiológico.

La utilización de índices de actividad que resuman la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad.

El DAS (*Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score*) es uno de ellos (Van der Heijde DM, 1993). El inicial incluía 44 articulaciones. Existe un DAS modificado basado en el recuento de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas (NAD28/NAT28) que recomienda EULAR (Prevoo ML, 1995) que es mucho más útil en la práctica clínica, que incluye además la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGP) y la VSG y se calcula mediante una fórmula matemática:

$$\text{DAS28} = 0,56 (\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28 (\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70 (\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

Se ha propuesto otro índice similar, el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) (Smolen JS, 2003) que tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/L. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide (Aletaha D, 2005). Igual que con el DAS, existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que no se incluye la PCR, el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) (Aletaha D, 2005) que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) evalúa la discapacidad. Es un cuestionario de 20 preguntas que valoran la capacidad funcional en 8 dimensiones clínicas. Incluye funciones del miembro superior e inferior y algunas actividades de la vida diaria. Cada pregunta se valora de 0-3 en 4 niveles: sin dificultad, leve dificultad, muy difícil o incapaz de realizarla.

Comorbilidades

Son complicaciones que no tienen una relación directa con la AR pero pudieran estar en relación con el trastorno inflamatorio, como episodios cardiovasculares, infecciones, cáncer, osteoporosis y depresión. Tienen una gran influencia en el pronóstico y en la calidad de vida, así como en la mortalidad, hospitalización y discapacidad laboral.

Se ha visto en la AR incremento de arteriosclerosis relacionada con el nivel de inflamación sistémica. Las manifestaciones clínicas habituales son: cardiopatía isquémica e infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, accidente cerebro-vascular y enfermedad arterial periférica. Todo ello conlleva un aumento de la mortalidad que llega a ser un 50% superior a la población normal. Incluso teniendo en cuenta los factores de riesgo clásicos (tabaco, obesidad, diabetes, etc.) hay un exceso de riesgo asociado a la AR, por lo que se considera un factor de riesgo independiente.

Las infecciones bacterianas son comunes en la AR y se relacionan con la actividad de la enfermedad, el uso de corticoides y las terapias biológicas.

La AR se asocia con disminución generalizada de la masa ósea y presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Esta osteoporosis se debe a la inflamación (liberación de citocinas que estimulan los osteoclastos) y a la inmovilidad y el uso de esteroides.

La incidencia de cáncer está discretamente aumentada. Los linfomas tanto Hodgkin como no Hodgkin están incrementados y se relacionan con la intensidad de la actividad de la enfermedad. La incidencia de cáncer de pulmón está elevada así como de cáncer de piel no melanoma.

¿Cómo se trata?

Los principios del tratamiento de la AR incluyen:

1. Reconocimiento y diagnóstico precoz.
2. Tratamiento por un experto en enfermedades reumáticas.
3. Inicio precoz de fármacos antirreumáticos modificadores de las enfermedades.
4. Control estricto, utilizando estrategias de tratamiento por objetivos, siendo estos la remisión o la baja actividad de la enfermedad.
5. Uso de AINEs y corticoides solo como complemento de tratamiento.

Es muy importante un diagnóstico y un tratamiento precoces para reducir en lo posible el daño estructural.

El objetivo del tratamiento precoz es conseguir la remisión clínica y radiológica, disminuir el daño funcional y reducir el daño articular permanente.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) mejora los signos y síntomas de la AR y lleva a una menor progresión radiológica.

La terapia debe ser agresiva para controlar el proceso inflamatorio. El objetivo del tratamiento es disminuir la actividad de la enfermedad e idealmente inducir la remisión para evitar el daño estructural y ello se consigue con las nuevas estrategias y dianas terapéuticas.

La elección del tratamiento se realiza según múltiples factores:

- El nivel de actividad de la enfermedad.
- Presencia de comorbilidades.
- Etapa del tratamiento: tratamiento inicial versus subsiguiente en pacientes que han fallado a un tratamiento inicial.
- Restricciones reglamentarias.
- Preferencias del paciente (vía, frecuencia, requisitos de monitorización, etc.).
- Presencia de factores pronósticos adversos.

El tratamiento de la AR incluye:

- **Analgésicos/AINEs:** se debe utilizar la menor dosis efectiva y el menor tiempo posible, que se reducirá o suspenderá si hay respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad. Se asociará gastroprotección si es necesaria en caso de factores de riesgo y se prescribirán teniendo en cuenta su perfil de toxicidad gástrica y cardiovascular.
- **Corticoides:** se deben utilizar dosis bajas asociados a FAME, en periodos cortos (<10 mg de **prednisona** o equivalente) para aliviar los síntomas. Los corticoides no solo tienen efecto antiinflamatorio, sino que también son modificadores de la enfermedad, ya que retrasan la progresión del daño estructural. El tratamiento a dosis altas (250 mg durante 3 días) se utiliza en fases de gran actividad o para tratar manifestaciones extraarticulares graves. En cuanto a la vía

- intraarticular produce alivio rápido en articulaciones centinela. No se recomienda más de 3/4 infiltraciones al año en la misma articulación. Su eficacia está ampliamente demostrada con muy pocos efectos secundarios si se siguen unas normas de uso correctas y no existe daño en el cartílago articular.
- **FAME:** son los que en estudios controlados han demostrado que enlentecen o detienen la progresión de la enfermedad entre los que destacan por su eficacia, rapidez de acción, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad el **metotrexato** (MTX) y la **leflunomida** (LEF).

El tratamiento inicial debe incluir uno de los FAME relevantes como el MTX en escalada rápida: 7,5 mg o 10 mg aumentando hasta alcanzar los 20 o 25 mg en 4-8 semanas.

No se excluye la utilización de otros FAME, los antipalúdicos, la **ciclosporina** o la **azatioprina**, pero no se considera indispensable su uso antes de iniciar un tratamiento biológico.

El tratamiento con MTX + LEF, MTX + **sulfasalazina** (SSZ), MTX + **hidroxicloroquina** (HCQ), MTX + ciclosporina o la triple terapia (MTX + SSZ + HCQ o una variante sustituyendo SSZ por LEF) han demostrado ser más eficaces en pacientes con respuesta insuficiente a MTX y la elección de la combinación debe basarse en factores personales como el cumplimiento, la toxicidad, las comorbilidades y el precio.

En pacientes con factores de riesgo importantes es aceptada la combinación de un FAME clásico con un biológico. En pacientes con respuesta insuficiente a MTX se comparó la combinación de MTX + anti-TNF con la triple terapia y se obtuvieron resultados diferentes por los que la evidencia no es concluyente.

Indicaciones de terapia biológica

Se considera candidato a terapia biológica todo paciente que no haya conseguido el objetivo terapéutico con al menos un FAME relevante, preferiblemente MTX o LEF, en monoterapia o combinación y a dosis óptimas.

Actualmente disponemos de fármacos biológicos que inducen remisión en muchos pacientes y modifican la evolución en otros. Es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica de la enfermedad en general.

El último consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (Tornero Molina J, 2014), recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintético en cuanto se realice el diagnóstico de AR ya que ello repercute de forma relevante en la evolución posterior de los pacientes.

La AR como hemos dicho es una enfermedad inflamatoria progresiva, lo que hace que el paciente pierda funcionalidad y vea seriamente reducida la calidad de vida.

Terapia biológica de inicio

Las novedades de este consenso son:

1. Objetivo terapéutico: la remisión clínica o en su defecto un grado de baja actividad inflamatoria persistente.
2. Se recomienda incluir el MTX en la estrategia terapéutica inicial.
3. En los casos en que exista contraindicación al MTX se recomienda iniciar con LEF o SSZ.
4. Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uno de los FAME sintéticos se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y de los factores de mal pronóstico. Un estado de alta actividad de la enfermedad, factor reumatoide positivo y/o péptidos citrulinados y la presencia de erosiones son factores de mal pronóstico. En los pacientes sin factores de mal pronóstico que han fallado a una primera estrategia con FAME sintético (que casi siempre incluye MTX) se recomienda otra estrategia con FAME sintético en monoterapia (LEF o SSZ) o en combinación (MTX + HCQ + SSZ o MTX + LEF). En los pacientes con algún factor de mal pronóstico se recomienda añadir un FAME biológico.
5. En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar con un FAME biológico se puede utilizar, en combinación con MTX u otro FAME sintético, fármacos anti-TNF, abatacept, tocilizumab o en determinadas circunstancias rituximab (pacientes con FR y/o ACPA +). Existe evidencia de eficacia para los 9 agentes biológicos disponibles, en combinación con MTX frente al MTX en monoterapia. No se recomienda la combinación de agentes biológicos entre sí porque no aportan mayor eficacia y sí más acontecimientos adversos en especial infecciones.
6. En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente el tocilizumab.

Para lograr un resultado más óptimo es necesario un acceso rápido a un tratamiento especializado, a través de las unidades de artritis precoz disponibles en la actualidad en diversos hospitales.

Las terapias biológicas están diseñadas para actuar sobre una diana terapéutica específica y son un gran avance en el tratamiento y el control de la progresión de la AR. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se consigue una respuesta óptima en alrededor de un 40-50% de los pacientes, además muchos de estos fármacos dejan de ser eficaces con el tiempo.

En la actualidad existen 9 agentes biológicos, 5 anti-TNF y otros 4 dirigidos a dianas terapéuticas concretas que juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad (Tornero Molina J, 2014).

Anti-TNF:

Infliximab: anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF α . Se administra por vía i.v. a dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas. Utilizado concomitante con el MTX produce mejoría clínica en pacientes con enfermedad activa resistente a fármacos convencionales.

Etanercept: es una proteína de fusión que al unirse al TNF α lo inactiva biológicamente. Se administra de forma subcutánea 40 mg 2 veces por semana demostrando efecto positivo en AR activa (Klippel JH, 2000).

Adalimumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se administra en inyección subcutánea quincenal. En combinación con MTX, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluido MTX haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.

Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea posible.

Ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con MTX (González-Gay MA, 2010).

Golimumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNFα que consigue mejoría sostenida de los signos y síntomas de la AR y en 1/3 de los pacientes remisión de la enfermedad en el primer año. Ha demostrado eficacia en pacientes con fracaso a anti-TNF. Administración subcutánea una vez al mes (Singh JA, 2010).

Certolizumab: inhibidor selectivo del TNFα. Está formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con un polietilenglicol (pegilación). No contiene fracción Fc, por lo tanto no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular de fase aguda como en la anemia de trastorno inflamatorio. Aunque inicialmente moderada grave, cuando la respuesta a FAME incluyendo MTX ha sido insuficiente. Se administra de forma subcutánea 200 mg cada 2 semanas. Reduce la tasa de progresión del daño articular y mejora la función física cuando se administra en combinación con MTX.

Otros biológicos dirigidos a dianas diferentes

Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL6. Indicado en pacientes con AR sin fallo a MTX, AR refractaria a MTX o a cualquier fármaco modificador de la enfermedad así como a agentes anti-TNF. Esta eficacia de inicio precoz se mantiene constante y aumenta a lo largo del tiempo. Ha demostrado eficacia en corrección de alteraciones analíticas tanto en reactantes de fase aguda como en la anemia de trastorno inflamatorio. Aunque inicialmente está indicado en combinación con MTX, es eficaz en monoterapia y en prevención del daño articular. Se administra por vía subcutánea 162 mg una vez por semana y por vía i.v. 8 mg/kg cada 4 semanas.

Rituximab: anticuerpo monoclonal quimérico anti CD 20. Produce depleción de linfocitos B sin afectar a los precursores ni a células plasmáticas, lo que conlleva disminución de la acción de estos en el foco inflamatorio produciendo disminución de la inflamación sinovial y una disminución de la destrucción del cartílago articular. Indicado en AR con intensa actividad inflamatoria a pesar de los diversos tratamientos disponibles. Es eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME como en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF. Se administra en ciclos de tratamiento de 2 infusiones por vía i.v. de 1.000 mg separado 2 semanas. Para reducir la incidencia de reacciones agudas a la perfusión se pone **metilprednisolona** 100 mg 30 min antes y premedicación con **paracetamol** (1 g) y **dexclorfeniramina** (5 mg).

Abatacept: es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a una IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así como la segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T mediante la unión al CD80-CD86 (ag coestimuladores) bloqueando la interacción con el CD28 (receptor coestimulador). Es el primer biológico que actúa mediante la interrupción de la activación de los linfocitos T.

En combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa moderada grave, en adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos incluyendo MTX o un inhibidor de anti-TNF. Se administra i.v. o subcutáneo cada 4 semanas.

Anakinra: forma recombinante de un antagonista del receptor humano de la IL1. Es el primer agente biológico para modificar la respuesta inmunitaria biológica de la IL1. En varios estudios se ha visto que en combinación con MTX mejora los signos y síntomas de la AR así como la progresión radiográfica en pacientes resistentes a MTX. Aunque no se ha comparado con otros biológicos, hay una percepción de que su eficacia es inferior a la de los anti-TNF. Se administra por vía subcutánea una vez al día.

Actualmente no existen datos para indicar que un anti-TNF es superior a otro, por lo que los 5 tipos de fármacos son necesarios pero no sustituibles entre si, por lo que la elección depende tanto del criterio médico como de las circunstancias del paciente. Cuentan con diferentes estructuras y diferentes mecanismos de acción por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica ineficacia del resto.

El fallo en el tratamiento con un primer anti-TNF se puede clasificar en 3 grupos:

1. Fallo primario en el que el biológico no consigue respuesta adecuada.
2. Fallo secundario en el que la mejoría inicial se va perdiendo con el tiempo.
3. Fallo por efectos secundarios.

Si el primer biológico no consigue respuesta adecuada o hay que suspenderlo por efectos secundarios se puede utilizar un segundo anti-TNF. Si el primer biológico era un anti-TNF, abatacept, rituximab o tocilizumab. Si el segundo anti-TNF falla el uso de un tercer anti-TNF no es recomendado y se debe cambiar de diana terapéutica.

Un reciente metaanálisis (Kim HL, 2014) de comparaciones indirectas en red concluye que en pacientes que han fracasado a anti-TNF, la utilización de abatacept, rituximab y tocilizumab puede ser superior a la utilización de un segundo anti-TNF.

Ya disponemos de biosimilar de infliximab y etanercept para todas las indicaciones que actualmente tienen los originales.

Otras dianas terapéuticas: pequeñas moléculas

En los últimos años se han desarrollado un grupo nuevo de fármacos de naturaleza química dirigidos a inhibir la señalización intracelular de diversas moléculas incluidas citocinas proinflamatorias. Son las denominadas pequeñas moléculas que tienen un peso molecular menor que los biológicos y se administran por vía oral. Dentro de este grupo se incluiría tofacitinib, inhibidor de cinasas JAK que ha demostrado su eficacia en pacientes con AR (fallo a FAME sintético como fallo a anti-TNF,) en monoterapia o en combinación con MTX. El tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas tiene aprobada su indicación en AR a fallo a FAME sintético en diversos países, así como por la FDA pero no por la EMA, por lo que no está comercializado en nuestro país.

Hay otros en fase avanzada de desarrollo como el baricitinib con resultados positivos.

Evaluación de la respuesta

La utilización de este tipo de fármacos requiere de una evaluación periódica de la evolución del paciente al menos cada 3-6 meses. Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder, se recomienda una nueva decisión terapéutica. Entre las alternativas de las que disponemos tenemos las siguientes:

1. Si el anti-TNF está en monoterapia se debe considerar añadir al tratamiento un FAME, MTX con escalada rápida de dosis.
2. Si el anti-TNF está en combinación con MTX se pueden considerar las siguientes opciones:
 - Si está con infliximab aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración.
 - Cambiar a otro anti-TNF independientemente de que se trate de un anticuerpo o receptor soluble.
 - Cambiar de diana terapéutica.

Solo 4 agentes biológicos han demostrado su eficacia tras fracaso a anti-TNF.

En pacientes que alcanzan remisión o baja actividad persistente se puede mantener el biológico o tratar de reducir progresivamente la dosis, prolongar el intervalo o incluso suspenderlo, aunque no se recomienda la suspensión del mismo sin reducción previa por el alto riesgo de recaída.

Se recomienda reducir o suspender los corticoides antes de modificar la dosis del biológico y no se debe reducir la dosis del FAME concomitante antes de reducir la dosis del biológico salvo toxicidad.

Evaluación previa y vigilancia del paciente con tratamiento biológico

Es importante hacer hincapié en que no se deben combinar dos fármacos biológicos, ya que incrementa el riesgo de infecciones y sin aumento claro de eficacia.

En el registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) se ha encontrado una mayor incidencia de infecciones, y este aumento se relaciona con comorbilidades como diabetes mellitus, dosis altas de corticoides y empleo concomitante de otros inmunosupresores.

Es aconsejable no utilizar estos tratamientos en pacientes con infecciones activas o con antecedentes de las mismas. Si la infección se produce durante el tratamiento, es fundamental un diagnóstico y un tratamiento precoces así como suspensión temporal del mismo, pudiendo reiniciarse una vez resuelta la infección.

Una mención especial merece el riesgo de tuberculosis con clínica y localización atípicas. Se considera obligado excluir en todo paciente que vaya a recibir tratamiento biológico la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente, así como investigar la infección tuberculosa latente. Se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina (PPD). Si la induración es ≥5 mm a las 48-72 horas se considera positivo y por lo tanto infección tuberculosa latente. Si es negativa o induración <5 mm se debe realizar otra prueba (Booster) 1-2 semanas después.

El QuantiFERON® ha mejorado la precisión del diagnóstico de la infección tuberculosa latente al aumentar la especificidad y disminuir por tanto los falsos positivos, al no presentar reactividad cruzada con la vacuna BCG ni con otras micobacterias (excepto *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* y *Mycobacterium flavescens*), por ser los antígenos empleados específicos de *Mycobacterium tuberculosis*. Esto ha permitido evitar quimioprofilaxis innecesarias y potencialmente dañinas.

Se debe poner tratamiento para la infección tuberculosa antes de iniciar el tratamiento biológico en los siguientes casos:

- Contacto reciente con pacientes con tuberculosis documentada.
- Antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada.
- PPD positivo.
- Lesiones residuales en la radiografía de tórax.

Se ha recomendado iniciar el tratamiento de infección tuberculosa latente un mes antes del inicio del biológico, aunque probablemente es suficiente con un intervalo de días o incluso iniciarlos simultáneamente (Carmona L, 2005).

Criterios de mal pronóstico

El pronóstico es variable de unos pacientes a otros. El objetivo terapéutico actual es conseguir la remisión o en su defecto un grado de baja actividad inflamatoria y mantenerla durante el mayor tiempo posible. Los tratamientos precoces e intensos mejoran el pronóstico en cuanto a incapacidad funcional, daño estructural y/o mortalidad. El clínico debe encontrar un equilibrio entre el riesgo de enfermedad grave y los riesgos derivados de tratamientos más intensos. La mayoría de las alteraciones radiológicas y la pérdida de capacidad funcional se produce en los 2/3 primeros años de la evolución de la enfermedad, por lo que cuanto antes se establezca un pronóstico antes tomaremos una decisión sobre la estrategia terapéutica más adecuada.

No hay una característica que sea suficientemente sensible para identificar aquellos pacientes que van a tener una evolución más desfavorable. Algunos factores presentes en fases iniciales se han asociado a peor evolución, los que han demostrado mayor capacidad de predicción son la presencia de FR y anti-CCP, sobre todo a títulos altos, el tabaquismo activo, la enfermedad muy activa, la presencia de reactantes de fase aguda elevados, la aparición precoz de erosiones o el grado de discapacidad inicial. Otros factores como la edad, sexo, índice de masa corporal, el número de articulaciones inflamadas o los polimorfismos genéticos tienen una utilidad limitada debido a que están asociados a los anteriormente descritos. La ausencia de factores de riesgo no garantiza un curso favorable, por lo que el tratamiento debe seguir la misma estrategia que los pacientes con factores de riesgo conocidos.

Bibliografía

- Aletaha D, Martinez-Avida J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified ant the clinical disease activity index. Ann Rheum Disease. 2012;71(7):1190-6. PubMed [PMID: 22454398](#)
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8. PubMed [PMID: 16273793](#)
- Avine-Zubieta JA, Thoms J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-29. PubMed [PMID: 22425941](#)
- Balsa A. Definiendo la remisión en artritis reumatoide: nuevos criterios ACR/EULAR. Reumatol Clin. 2011;6(S3):S12-6. [Texto completo](#)
- Cannelle AC, O'Dell JR. MTX, leflunomida, hydroxychloroquine and combination therapies. En: Firestein G, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddt S, Sergens JS, editors. Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Phipadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 883-907.
- Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R; en representación del Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero de 2005. Reumatol Clin. 2005;1(2):95-111. PubMed [PMID: 21794244](#). [Texto completo](#)
- Carmona L, Gomez-Reino J, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1766-72. PubMed [PMID: 15934089](#). [Texto completo](#)
- Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002;29(3):86-90. [Texto completo](#)
- Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; p. 1059-108.
- Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1589-95. PubMed [PMID: 20699242](#)
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Batlle E, Cañete JD, Collantes Estévez E, et al; Sociedad Española de Reumatología. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2011;7(5):284-98. PubMed [PMID: 21925444](#). [Texto completo](#)
- González-Gay MA, Agudo M. Fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamientos convencionales. Med Clin (Barc). 2010;134(15):684-5. PubMed [PMID: 20176386](#)
- Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1010-4. PubMed [PMID: 20448288](#)
- Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. Arch Pharm Res.

2014;37(5):662-70. PubMed [PMID: 24469604](#)

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum. 2006;54(1):38-46. PubMed [PMID: 16385494](#). [Texto completo](#)
- Klippel JH. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343(22):1640-1. PubMed [PMID: 11096174](#)
- Kuriya B, Villeneuve E, Bombardier C. Diagnostic and prognostic value of history-taking and physical examination in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2011;87:10-4. PubMed [PMID: 21364050](#)
- León Cabezas MJ, Sainz Podal J, Pérez Gómez A. Antagonista CD20 de linfocitos B: Rituximab. Semin Fund Esp Reumatol. 2012;3(1):13-6.
- López Longo FJ. Significado clínico de los autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas sistémicas. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2014. p. 9-15. [Texto completo](#)
- Moreland LW, Curtis JR. Systemic non articular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanism. Semin Arthritis Rheum. 2009;39(2):132-43. PubMed [PMID: 19022481](#)
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1113-36. PubMed [PMID: 28283512](#). [Texto completo](#)
- Pablos JL, Cañete JD. Immunopathology of rheumatoid arthritis. Curr Top Med Chem. 2013;13(6):705-11. PubMed [PMID: 23574519](#)
- Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44-8. PubMed [PMID: 7818570](#). [Texto completo](#)
- Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. Arthritis Rheum. 2011;63(1):26-36. PubMed [PMID: 20862678](#). [Texto completo](#)
- Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):638-43. PubMed [PMID: 20237123](#). [Texto completo](#)
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update or tue 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625-39. PubMed [PMID: 22473917](#). [Texto completo](#)
- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab para la artritis reumatoide (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2010 Numero 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD008341. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto completo](#)
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatmen or Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(1):1-25. PubMed [PMID: 26545825](#). [Texto completo](#)
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):244-57. PubMed [PMID: 12595618](#). [Texto completo](#)
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Brumester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management or rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs 2013 utdate. Ann Rheum Dis 2014;73(4):492-509. PubMed [PMID: 24161836](#). [Texto completo](#)
- St. Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3432-43. PubMed [PMID: 15529377](#). [Texto completo](#)
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, López, Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. Reumatol Clin. 2015; 11(1):3-8. [Texto completo](#)
- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, García Rodríguez S, Álvaro Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2015;11(5):279-94. PubMed [PMID: 21794674](#). [Texto completo](#)
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis. 2003;62(8):722-7. PubMed [PMID: 12860726](#). [Texto completo](#)
- Van del Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1596-8. PubMed [PMID: 22580580](#)
- Van der Heijde DM, Van't Hof M, Van Riel PL, Van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. J Rheumatol. 1993;20(3):579-81. PubMed [PMID: 8478878](#)
- Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review accuracy of anticitrullinate peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Inter Med. 2010;152(7):456-64. W155-166. PubMed [PMID: 20368651](#)

Más en la red

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults: management (CG79); 2009. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG79>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis; 2011. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/sign-123-management-of-early-rheumatoid-arthritis.html>
- SER. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. 2016-2017. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/02/GUIPCAR-2016.pdf>

Autora

- Mercedes Freire González Médico Especialista en Reumatología

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Servizo Galego de Saúde. A Coruña. España.

Conflicto de intereses: No disponible.



Elsevier España S.L.U. © 2018. Todos los derechos reservados.

Esta web utiliza cookies. Para obtener mas información o denegar su uso, por favor visite la [Página de cookies](#).

[Términos y condiciones](#) - [Política de Privacidad](#) |

