

Tratamiento de la artritis reumatoide

J. Mulero Mendoza

Servicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de causa desconocida y patogenia autoinmune que produce una inflamación de la membrana sinovial (sinovitis), característicamente erosiva y que ocasionalmente se acompaña de manifestaciones extraarticulares. En España la prevalencia de la AR es del 0,5%, lo que supone que hay en nuestro entorno alrededor de 200.000 personas afectadas¹. La enfermedad altera directamente la función física y la movilidad y ocasiona una marcada incapacidad funcional a corto y a largo plazo. Adicionalmente, las personas con artritis reumatoide tienen una expectativa de vida más corta que la población general² como consecuencia de un incremento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, infección y cáncer³.

En ausencia de tratamiento curativo de la AR el objetivo terapéutico es obtener el mejor control posible de su actividad. Esto implica conseguir una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para que disminuya significativamente el dolor, se prevenga o controle el daño articular y se preserve la capacidad funcional para realizar actividades cotidianas. Para ello, si bien no hay evidencia del impacto de estas actividades en el curso de la enfermedad, son importantes aspectos tales como la educación, la adaptación al entorno y la información precisa ante cada cambio relevante del tratamiento⁴. En cuanto a la terapia farmacológica para mejorar los síntomas se recurre a los antiinflamatorios no esteroideos y a los corticosteroides a dosis bajas, tanto por vía oral como en infiltraciones intraarticulares. Los analgésicos se utilizarán a demanda como complemento a estas medidas. Adicionalmente, la práctica totalidad de los pacientes diagnosticados de AR precisarán del uso de los fármacos llamados modificadores de la enfermedad (FAME). La interconsulta con médicos rehabilitadores y la consideración de tratamiento quirúrgico en algunos casos son elementos importantes y a veces fundamentales en el tratamiento de los pacientes con AR.

En los últimos años ha habido una serie de cambios relevantes en el abordaje práctico del paciente con AR. El diagnóstico y el tratamiento precoz, la correcta evaluación inicial con la identificación de subgrupos de mal pronóstico, la definición de herramientas para la evaluación de la respuesta terapéutica, el tratamiento desde el inicio de la enfermedad con

FAME, la aparición de nuevos fármacos y agentes biológicos y la generalización en la implantación de medidas de prevención de los efectos secundarios de las terapias utilizadas han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de esta enfermedad.

En nuestro medio la Sociedad Española de Reumatología ha desarrollado en los últimos años múltiples proyectos sobre facetas relevantes de la práctica médica en pacientes con AR que han sido objeto de amplia difusión. Entre éstos hay que incluir estudios epidemiológicos (EPISER), de comorbilidad (EMECAR), estudios acerca de variabilidad en el tratamiento de los pacientes (EMAR), una guía de práctica clínica en artritis reumatoide (GUIPCAR)⁵, una base de datos de seguridad del uso de agentes biológicos (BIOBADASER) y consensos de uso de diversos fármacos. Revisaremos de forma secuencial los aspectos más relevantes del tratamiento de la AR.

Diagnóstico y tratamiento precoz

Los FAME modifican favorablemente el curso de la artritis reumatoide^{6,7} controlando o aminorando el dolor, la inflamación y el deterioro radiológico a la vez que mejoran la capacidad funcional. Es por esto que se ha preconizado su utilización lo antes posible, casi como una urgencia^{8,9}, lo que conlleva la necesidad de diagnosticar a los pacientes a la mayor brevedad. Otro argumento a favor del diagnóstico y tratamiento precoz es que la evidencia de daño articular aparece sobre todo en los dos primeros años de la enfermedad y que una vez que se desarrollan las erosiones, rara vez revierten¹⁰. Sin embargo, no siempre es fácil diagnosticar a pacientes con AR en las fases iniciales¹¹ por motivos tales como el retraso en el acceso a la atención especializada, que en algunos medios es de hasta 18 meses¹², la dificultad que plantea la diferenciación del proceso de otras causas de poliartritis y la limitación que los criterios de clasificación de AR de 1987 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) tienen cuando se aplican para el diagnóstico en pacientes con artritis de corta duración¹³.

Asimismo, es de gran interés identificar adecuadamente de entre los pacientes con artritis de reciente comienzo a los que van a desarrollar una artritis persistente y grave para seleccionar el FAME más adecuado. La gravedad de la AR se mide por la incapacidad funcional y por el deterioro anatomicorradiológico, que son eventos tardíos. Múltiples autores han evaluado y sugerido diversos marcadores como predictores de agresividad. Su presencia ayudará en la decisión de tratamiento^{11,14,15} (tabla 1).

Para facilitar el acceso rápido a la atención especializada superando las frecuentes listas de espera, y

Correspondencia: J. Mulero Mendoza.
Servicio de Reumatología.
Hospital Puerta de Hierro.
C./ San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid.

Aceptado para su publicación el 28 de noviembre de 2003.

TABLA 1
Factores de riesgo de gravedad en la artritis reumatoide de inicio

Recuento articular elevado
Erosiones articulares presentes al diagnóstico
Positividad de FR
Elevación VSG, PCR
Anticuerpos anti-PCC

FR: factor reumatoide; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; PCC: péptidos cíclicos citrulinados.

además disponer de profesionales con experiencia en el diagnóstico ágil de pacientes con artritis se están desarrollando en la mayoría de los servicios/unidades de Reumatología, las denominadas «clínicas de artritis de reciente comienzo».

Evaluación inicial y seguimiento

Dado que algunos de los parámetros clínicos que permiten valorar la actividad inicial y la respuesta a los diversos tratamientos son subjetivos, el rigor en la valoración del enfermo es importante para realizar una práctica médica adecuada. En los últimos años se han desarrollado herramientas para el seguimiento de los pacientes, inicialmente definidas para ser utilizadas en los ensayos clínicos, pero que posteriormente han sido adoptadas en la práctica diaria con indudable utilidad (tabla 2)¹⁶.

En la evaluación clínica inicial del paciente con artritis reumatoide hay que recoger, además de qué articulaciones están afectadas, la intensidad del dolor, la presencia de rigidez matutina, las posibles manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, así como datos rutinarios en la anamnesis por órganos y aparatos que permitan identificar comorbilidad o patología concomitante. Es recomendable que el paciente complete un formulario de capacidad funcional validado, ya que va a ser de gran utilidad para el seguimiento. En España se suele utilizar el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)¹⁷. En la exploración física se ha de hacer un reconocimiento general, y en la articular conviene anotar las articulaciones que están inflamadas y las que son dolorosas, así como las alteraciones articulares de índole mecánico (crepitación, limitación de movilidad,

TABLA 2
Evaluación de la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide

Dolor articular (escala analógica visual)
Número de articulaciones dolorosas
Número de articulaciones inflamadas
VSG o PCR
Actividad de la enfermedad evaluada por el paciente (escala analógica visual)
Actividad de la enfermedad evaluada por el médico (escala analógica visual)
Capacidad funcional o calidad de vida utilizando cuestionarios estandarizados
Cuantificación de la progresión radiográfica

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

alteraciones del alineamiento, deformidad). Para facilitar esta práctica cada vez hay más formularios de desarrollo y uso local en los que además se incluyen escalas que reflejan la opinión del paciente y del médico sobre la actividad general de la enfermedad.

En la evaluación analítica, aparte de los datos útiles para el diagnóstico incluyendo el factor reumatoide y otros autoanticuerpos, conviene recoger la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) cuantificada para el seguimiento de la actividad. Son además de interés otros parámetros que permitan constatar disfunciones orgánicas y sirvan para el control de una posible toxicidad farmacológica (recuento hemático, creatinina, enzimas hepáticos, niveles de electrolitos, análisis de orina). El ACR recomienda una valoración de sangre oculta en heces siempre al comienzo y cuando en el seguimiento se estime conveniente. Algunos autores consideran oportuna la determinación en este momento de serologías para virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como la evaluación de una posible tuberculosis latente. El estudio del líquido sinovial será de interés en la evaluación inicial y posteriormente en caso de aparición o persistencia de monoartritis en el contexto de aparente control de la inflamación en el resto de las articulaciones («articulación fuera de fase»), para descartar infección.

La valoración radiológica inicial ha de incluir, además de la que se estime oportuna en cada caso, radiografías de manos y de antepiés que servirán para establecer el nivel basal de afectación articular (pinzamiento y erosiones) y monitorizar la progresión radiológica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La resonancia magnética y los estudios ecográficos no se usan rutinariamente en la evaluación precoz de las erosiones en pacientes con AR a pesar de su demostrada utilidad¹⁸.

En el seguimiento de los enfermos con AR el médico determinará en cada revisión si la enfermedad está activa o inactiva, y en el primer caso tratará de saber cuál es el grado de actividad con el fin de hacer las modificaciones pertinentes del tratamiento. En los últimos años se han desarrollado índices compuestos que integran la información en valores concretos; para la evaluación de respuesta se han impuesto en los ensayos clínicos los criterios del ACR y para la práctica diaria está ganando terreno el denominado DAS28 (incluye el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la VSG y la evaluación global del paciente)⁵. En este sentido se ha planteado que en la AR el objetivo terapéutico sería conseguir un bajo grado de actividad definido como un valor de DAS28 < 3,2¹⁹ o en su defecto menos de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas.

Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Antiinflamatorios no esteroideos

La utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) solos o asociados a los corticosteroides se recomienda en la fase inicial de la artritis, cuando se

introduce un nuevo FAME mientras éste alcanza su nivel de eficacia (generalmente de dos a 12 semanas) o cuando persisten síntomas a pesar del tratamiento concomitante con los FAME sin que haya indicación de cambio del mismo⁵.

La elección de AINE entre los disponibles se ha de basar en consideraciones de eficacia, seguridad y coste (tabla 3). Es, asimismo, importante tener en cuenta que hay una gran variación individual en la respuesta a los AINE, por lo que es buena práctica cambiar un AINE por otro tras un par de semanas si no hay mejoría suficiente. Los AINE actúan sobre la producción de prostaglandinas inhibiendo una o las dos isoformas del enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Es sabido que la COX-1 se produce constitutivamente y está presente en muchas células, incluidas las plaquetas, células de la pared gástrica y de la mucosa intestinal y en las células endoteliales. La producción de COX-2, por el contrario, puede incrementarse en los sitios en los que hay inflamación. Hay datos que demuestran que los fármacos que inhiben de forma selectiva la COX-2 (coxib) son tan efectivos como los AINE convencionales, y además tienen un riesgo menor de efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, su coste es más elevado, lo que ha llevado a plantear análisis de coste-efectividad y a medidas encaminadas a racionalizar su utilización. Recientemente se han publicado las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Española de Reumatología y la Asociación Española de Gastroenterología para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los AINE²⁰.

En el momento de prescribir un AINE a un paciente con AR hay que considerar, además de la eficacia, aspectos tales como el riesgo para el desarrollo de úlceras tanto gastroduodenales como en el tracto digesti-

vo bajo, y evaluar condiciones patológicas que determinen un volumen intravascular disminuido o edema. Son factores de riesgo para el desarrollo de úlceras gastroduodenales la edad por encima de 60 años (y sobre todo a partir de los 75), la historia de úlceras digestivas, el uso concomitante de corticosteroides o de anticoagulantes, la utilización de dosis elevadas de AINE o el hecho de padecer una enfermedad grave subyacente^{21,22}. En estos casos, nada infrecuentes en pacientes con AR las posibilidades prácticas son prescribir dosis bajas de prednisona en lugar de AINE, el uso de un coxib o utilizar una combinación de un AINE clásico con gastroprotección (un inhibidor de bomba de protones [IBP] o misoprostol). Esta última posibilidad no sería de utilidad en la prevención de úlceras en el tracto digestivo bajo.

Cuando hay antecedente de complicaciones digestivas graves (hemorragia digestiva o perforación) lo prioritario es evitar los AINE recurriendo a dosis bajas de prednisona, ya que tanto los coxib como los AINE no selectivos con omeprazo tienen un riesgo relativamente elevado de reaparición de las complicaciones²³. No obstante, si hubiera que utilizarlos sin evidencia disponible en la actualidad parece razonable usar un coxib con gastroprotección adecuada.

El uso hoy tan frecuente de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas para profilaxis de eventos cardiovasculares añade una cierta complejidad, ya que el riesgo de hemorragia digestiva aumenta con la asociación de AAS con un AINE. Además, ni los AINE no selectivos ni desde luego los coxib pueden suplir el efecto del AAS a nivel cardiovascular, y su asociación tanto con unos como con otros deja en duda los efectos secundarios a nivel digestivo. Según el referido consenso, en un paciente antiagregado podría utilizarse un coxib por su mejor perfil de seguridad a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. La erradicación de *Helicobacter pylori* en estas circunstancias contribuye a reducir el riesgo de hemorragia.

Adicionalmente, hay que evitar el uso de AINE en condiciones asociadas con edema o volumen intravascular disminuido, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis y en pacientes con insuficiencia renal (creatinina por encima de 2,5 mg/dl). En estos casos el manejo de la inflamación articular con dosis bajas de prednisona parece adecuado.

Corticosteroides

Los corticosteroides a dosis bajas (menos de 10 mg/día de prednisona o equivalente) producen un marcado alivio sintomático en pacientes con AR. Hay evidencia que sugiere que la dosis baja de esteroides retarda la progresión del daño articular, por lo que podrían tener una cierta acción de modificación de la enfermedad²⁴. Recientemente se ha comunicado que una dosis de 7,5 mg de prednisolona diaria añadida desde el principio a los FAME condiciona un mejor pronóstico a los dos años²⁵. Sin embargo, los corticosteroides no deben reemplazar a los FAME. Además, incluso las dosis bajas no están exentas de efectos secundarios a largo plazo tales como osteoporosis,

TABLA 3
Antiinflamatorios no esteroideos en la artritis reumatoide. Dosificación habitual

Fármaco	Dosis total (mg/24 h)	Intervalo de administración
Ibuprofeno	1.200-2.400	6-8 h
Flurbiprofeno	200-300	12 h
Flurbiprofeno retard	200	24 h
Ácido mefenámico	750-1.500	8 h
Meclofenamato sódico	200-400	8 h
Diflunisal	500-1.000	12 h
Tolmetín sódico	800-1.200	6-8 h
Naproxeno	500-1.000	12 h
Ketoprofeno	200	8-12 h
Ketoprofeno retard	200	24 h
Aceclofenaco	200	12 h
Diclofenaco	150-200	8-12 h
Diclofenaco retard	100	24 h
Indometacina	75-150	8 h
Sulindaco	200-400	12 h
Piroxicam	20	24 h
Tenoxicam	20	24 h
Meloxicam	7,5-15	24 h
Nabumetona	1.000-2.000	12-24 h
Rofecoxib	12,5-25	24 h
Celecoxib	200-400	12-24 h

Modificada de Guipcar (con permiso).

cataratas, retención hidrosalina, hiperglucemia, hipertensión y fragilidad capilar.

Los corticosteroides se han de usar en la AR:

1) Cuando los AINE están contraindicados o tienen un riesgo elevado de efectos adversos (ancianos, morbilidad elevada asociada).

2) Como tratamiento puente hasta el inicio de la acción de los FAME.

3) Cuando los AINE no son suficientes para el control de la inflamación (generalmente añadiendo los corticosteroides a los AINE).

4) En el tratamiento de la forma pseudopolimialgica de AR senil. Serán asimismo indicación de tratamiento esteroideo las complicaciones sistémicas de la AR que lo precisen⁵.

Las infiltraciones intraarticulares y periarticulares son seguras y eficaces cuando se administran adecuadamente. Están indicadas cuando alguna articulación aislada se inflama, antes de recurrir a modificaciones del tratamiento general del proceso y después de descartar otras causas, particularmente la infección. Recientemente se ha evaluado el papel de infiltraciones intraarticulares múltiples como tratamiento coadyuvante para facilitar el control de la enfermedad en las fases iniciales²⁶. Asimismo, las infiltraciones intra o periarticulares son útiles para facilitar el inicio de programas de rehabilitación. En los casos de inflamación articular persistente tras infiltraciones intraarticulares repetidas, en los que no haya un deterioro del cartilago ni de la alineación articular, sigue siendo de utilidad la sinoviolisis radioisotópica.

Los pacientes con AR tienen un riesgo incrementado de osteoporosis, y como se ha señalado, dosis incluso tan bajas como 5-7,5 mg de prednisona pueden contribuir a la pérdida de masa ósea. Por este motivo se recomienda facilitar un suplemento adecuado de calcio (1.500 mg de calcio elemental incluido el de la dieta) y de vitamina D (400-800 UI) al día. Los bifosfonatos previenen la pérdida de masa ósea y deberían utilizarse desde el comienzo si se prevé un tratamiento esteroideo prolongado²⁷, sobre todo en personas en las que se ha evidenciado una masa ósea baja.

Fármacos modificadores de enfermedad

En general, todos los pacientes con AR deben ser tratados con un FAME en cuanto se establezca el diagnóstico. Los FAME tienen el potencial de reducir o prevenir el daño articular, preservar la integridad y la función, reducir el coste en recursos sanitarios y adicionalmente mantener la actividad laboral de los pacientes con AR. El tratamiento con FAME no debería retrasarse más de tres meses desde el inicio de los síntomas en todo paciente con artritis en el que, a pesar de un tratamiento adecuado con AINE, persista dolor, rigidez matutina, cansancio, sinovitis activa, aumento de VSG o PCR, o aparezcan erosiones. Asimismo, este tratamiento ha de mantenerse en el tiempo para que su eficacia perdure²⁸. Los FAME que se utilizan actualmente en el tratamiento de la AR se recogen en la tabla 4.

TABLA 4
Dosis recomendadas de los fármacos modificadores de la enfermedad

Fármaco	Dosificación
Adalimumab	40 mg/cada 2 semanas vía subcutánea
Anakinra	100 mg/día vía subcutánea
Azatioprina	1,5-2,5 mg/kg/día vía oral. Se comienza a dosis de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4-6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100-150 mg/día
Ciclofosfamida	1,5-2,5 mg/kg/día vía oral. Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día
Cloroquina	250 mg/día vía oral. No superar los 4 mg/kg/día
Ciclosporina	2,5-5,0 mg/kg/día vía oral. La dosis inicial se puede incrementar en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día
D-penicilamina	125-500 mg/día vía oral. Se inicia el tratamiento con 125-250 mg/día y si no hay mejoría se aumenta la dosis a las 8 semanas a razón de 125 mg/día. Puede aumentarse la dosis gradualmente cada 8 semanas, pudiéndose llegar a 500-750 mg/día. El fármaco se debe administrar 2 h antes de la comida principal
Etanercept	25 mg reconstituidos en 1 ml de agua en inyección subcutánea dos veces por semana en intervalos de 72-96 horas. Una dosis de 25 mg administrada una vez a la semana ofrece una respuesta más lenta y puede ser menos efectiva.
Hidroxicloroquina	400 mg/día, vía oral. No superar los 6,5 mg/kg/día
Infliximab	3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 h. Se administran dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. La dosis puede incrementarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas. Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato
Leflunomida	20 mg/día vía oral. Se recomienda comenzar con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día de forma continua
Metotrexato	7,5-20 mg/semana vía oral/parenteral. Se comienza con 7,5-10 mg/semana oral durante 4 semanas, 15 mg/semana las 4 siguientes y si es preciso aumentar hasta 20 mg/semana. En caso de ineficacia o toxicidad gastrointestinal debe considerarse la administración parenteral. Debe administrarse ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato
Oro oral	6 mg/día oral. Dos comprimidos diarios
Oro inyectable	50 mg/semana en inyecciones intramusculares. Dosis crecientes de 10, 25, 50 mg semanales manteniendo la dosis (de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica o efectos adversos
Sulfasalazina	2-3 g/día vía oral

Modificada de Guipcar (con permiso).

Cloroquina/hidroxicloroquina/sulfasalazina

Los antipalúdicos de síntesis producen alivio sintomático, sobre todo en pacientes con enfermedad inicial con pocos datos predictores de agresividad. Aunque dados en monoterapia no producen enlentecimiento de la progresión de las lesiones radiológicas, sí tienen impacto en la evolución sintomática a largo plazo. Además, se utilizan con cierta frecuencia asociados a metotrexato. El período de inicio en la mejoría inducida por antipalúdicos oscila entre uno y 6 meses. Entre sus efectos adversos los más frecuentes son rash cutáneo, dolores abdominales y diarrea, y aunque infrecuente, sobre todo a dosis mayores de 6 mg/kg de hidroxicloroquina (HCQ) o 3,75 mg/kg de cloroquina (CQ), la más grave toxicidad retiniana (tabla 5). Habitualmente el tratamiento con antipalúdicos no precisa controles analíticos periódicos; sin embargo, se aconseja evaluación oftalmológica previa (en particular en mayores de 40 años) y cada 6-12 meses.

La sulfasalazina (SSA) actúa de forma relativamente rápida (menos de 4 meses) y retrasa la progresión radiográfica de la AR. Las reacciones adversas más frecuentes se producen sobre el sistema nervioso central (cefalea, vértigo) y sobre el gastrointestinal (anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal). En general son leves y no requieren suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes son hematológicos, como macrocitosis, leucopenia, neutropenia y anemia megaloblástica. Se han comunicado apariciones aisladas de anemia aplásica, agranulocitosis, trombopenia y leucocitosis. La toxicidad hematológica puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, aunque suele aparecer precozmente (entre la quinta y la duodécima semana). Se recomienda hemograma cada mes los tres primeros meses y posteriormente cada tres meses.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es el fármaco recomendado en todos aquellos pacientes que no han recibido previamente ningún FAME. Es efectivo en la producción de mejoría sintomática, especialmente en los pacientes con AR más activa^{29,30}. Asimismo se ha demostrado que su uso mejora la calidad de vida de los enfermos con AR³¹, retrasa la progresión radiológica³² y disminuye la mortalidad³³. Es el fármaco con mejor perfil de eficacia/tolerancia, por lo que en los análisis de tiempo de uso mantenido es el que más perdura^{34,35}. El MTX es el fármaco más utilizado en España, tanto en monoterapia como asociado a otros FAME³⁶. Se usa a las dosis señaladas en la tabla 4, predominantemente por vía oral.

Los efectos secundarios más relevantes del MTX son toxicidad hepática, pulmonar y hematológica. Otros efectos son infecciones, aumento de los nódulos subcutáneos, toxicidad gastrointestinal, toxicidad neurológica y carcinogénesis. La estomatitis, la náusea, la hiperhomocisteinemia³⁷ y probablemente la alopecia ocasionada por el metotrexato disminuyen con la coadministración de ácido fólico o folínico³⁸. En caso

de intolerancia digestiva se puede intentar la administración subcutánea o intramuscular a las mismas dosis.

Para el seguimiento de pacientes con AR tratados con MTX en la GUIPCAR se recomienda evaluación previa a la instauración del tratamiento con hemograma completo, bioquímica hepatorenal y albúmina sérica, así como serología a virus de la hepatitis A (VHA), VHB y VHC. En casos excepcionales (hepatopatía previa o exposición a hepatotóxicos) se recomienda biopsia hepática pretratamiento. Se recomienda, asimismo, hemograma y bioquímica hepatorenal cada 4-8 semanas, lo que está en consonancia con el ACR³⁹. Recientemente se han planteado dudas acerca de que una vez transcurrido un período inicial de seguimiento más estrecho sean precisos controles tan frecuentes^{40,41}. Sin embargo, antes de cambiar las pautas de monitorización es preciso un período de reflexión y análisis.

Se consideran contraindicaciones absolutas para uso del metotrexato el embarazo, el alcoholismo, el VHB o VHC y cirrosis de cualquier origen. Son contraindicaciones relativas la insuficiencia renal la enfermedad pulmonar crónica y la infección activa no asociada a síndrome de Felty.

Sales de oro

Las sales de oro son el tratamiento de fondo clásico de la AR. Están disponibles en España por vía oral (auranofín) y parenteral (aurotiomalato sódico). El auranofín tiene un escaso impacto en la progresión radiológica en comparación con otros FAME⁴², por lo que prácticamente no se utiliza. El aurotiomalato sódico es efectivo en la mejoría de los síntomas, en la ralentización de la progresión radiográfica⁴³ y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con AR. Es manifiesta la eficacia de las sales de oro cuando se asocian a metotrexato⁴⁴. Sin embargo, su relevante toxicidad condiciona una tasa elevada de suspensión a medio plazo^{45,46}, lo que junto a la aparición de otros agentes ha llevado a una marcada reducción en su utilización⁴⁷. Recientemente se ha evidenciado el desarrollo de erosiones en AR de inicio tratada en primera opción con sales de oro y en segunda con MTX, a pesar de un aparente aceptable control clínico, lo que supone una llamada de atención⁴⁸.

Los efectos secundarios clínicamente más relevantes de las sales de oro son la toxicidad hematológica y la renal. Son más frecuentes en el tratamiento parenteral y requieren un estrecho seguimiento clínico y la suspensión del tratamiento para evitar secuelas irreversibles. Los efectos hematológicos más frecuentes son eosinofilia y trombopenia, seguidos de neutropenia. Se han comunicado, además, anemia aplásica y aplasia selectiva de la serie roja. La toxicidad renal más frecuente es la glomerulonefritis membranosa. Otros efectos adversos son toxicidad cutánea (dermatitis, prurito), hepática (ictericia con o sin colestasis intrahepática), pulmonar (neumonitis, bronquilitis obliterante), gastrointestinal (enterocolitis tóxica), neurológica y oftálmica.

TABLA 5
Efectos adversos de los fármacos modificadores de la enfermedad

Fármaco	Toxicidad	Evaluación inicial	Clinica	Pruebas	Causas más comunes de suspensión del tratamiento
Antipalúdicos	Gastrointestinal, retina, piel	Fondo de ojo en mayores de 40 años, campimetría	Trastornos visuales, lesiones cutáneas	Fondo de ojo cada 6-12 meses	Depósitos corneales, retinopatía
Anakinra	Piel y tejido subcutáneo, sistema nervioso, sistema inmunológico, hematológica	Descartar insuficiencia renal (ClCr < 30 ml/min), descartar infección	Reacciones locales o anafilácticas, signos o síntomas de infección, cefalea	Hemograma y función renal previo y cada 4-6 semanas	Reacción local, infección, neutropenia
Anti-TNF	Sistema inmunológico, hematológica	Descartar infección aguda o crónica (especialmente TB), descartar esclerosis múltiple	Reacciones locales o anafilácticas. Signos o síntomas de infección o neoplasia, enfermedad desmielinizante	Mantoux con refuerzo previo y Rx de tórax. Hemograma previo y cada 4-6 semanas	Infección sistémica
Azatioprina	Hematológica, gastrointestinal	Hemograma basal, creatinina, función hepática	Signos o síntomas de infección o neoplasia	Hemograma cada 1-2 semanas hasta dosis estable y cada 1-3 meses posteriormente. Pruebas de función hepática cada 6-8 semanas	
Ciclofosfamida	Gonadal, urológica y medular	Descartar embarazo, infecciones neoplasias o hepatopatías previas	Signos o síntomas de infección o neoplasia, alopecia, náusea, vómitos	Hemograma cada 1-2 semanas hasta dosis estable y cada 2-4 semanas posteriormente. Enzimas hepáticas, análisis orina, sedimento urinario mensualmente	Leucopenia (3.000 leucocitos y/o 1.000 neutrófilos), trombopenia (inferior a 150.000/mm ³), infección sistémica. Cistitis hemorrágica
Ciclosporina A	Renal, hipertensión arterial	Descartar neoplasias o lesiones premalignas, 2 controles de PA, hemograma, perfil bioquímico hepatorenal, orina elemental con sedimento	Signos o síntomas de infección o neoplasia	Control de PA, función renal y electrolitos cada 2 semanas el primer trimestre y después de forma mensual	Aumentos de creatinina de más del 30% no recuperables tras la disminución de dosis al 50%. Desarrollo de hipertensión no controlable
Leflunomida	Hepática, gastrointestinal, pulmonar	Iniciar anticoncepción, descartar infección activa, hepatopatía o insuficiencia renal	Lesiones cutáneas, caída de cabello, pérdida de peso, HTA	Hemograma y AST, ALT cada 4 semanas hasta dosis estable	Elevación persistente de enzimas hepáticas mayor a dos veces los valores de referencia
Metotrexato	Pulmonar, hepática, hematológica gastrointestinal	Hemograma completo, bioquímica hepatorenal, albúmina sérica, serología a hepatitis A, B, C. Si hay antecedentes de patología pleuropulmonar Rx de tórax. Niveles de ácido fólico y B ₁₂ . Si elevado consumo de alcohol o hepatopatía previa, biopsia hepática	Tos seca, disnea, fiebre, hemorragias, náusea, vómitos, diarrea, nódulos, adenopatías	Hemograma y bioquímica hepatorenal cada 4-8 semanas	Embarazo Toxicidad pulmonar Elevación persistente de enzimas hepáticas mayor a dos veces los valores de referencia Leucopenia (3.000 leucocitos y/o 1.000 neutrófilos), trombopenia (inferior a 150.000/mm ³)
Sales de oro	Hematológica y renal	Hemograma, creatinina, análisis de orina	Lesiones cutáneas Úlceras orales. Edemas, diarreas, síntomas o signos de mielosupresión	Hemograma y proteinuria cada 4 semanas los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses	Proteinuria superior a 500 mg/24 h Leucopenia (3.000 leucocitos y/o 1.000 neutrófilos), trombopenia (inferior a 150.000/mm ³)
Sulfasalazina	Sistema nervioso central, gastrointestinal, hematológica	Hipersensibilidad a sulfamidas, historia compatible con déficit de G6PD	Lesiones cutáneas, síntomas o signos de mielosupresión	Hemograma cada 4 semanas durante el primer trimestre y cada 3 meses posteriormente	Síndrome de hipersensibilidad Leucopenia (3.000 leucocitos y/o 1.000 neutrófilos), trombopenia (inferior a 150.000/mm ³)

TB: tuberculosis; PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. Modificada de Guipcar (con permiso).

La monitorización del tratamiento con sales de oro consiste en controles periódicos hematológicos y de proteinuria mediante análisis elemental de orina (cuantitativo o semicuantitativo) cada 4 semanas los 6 primeros meses y posteriormente trimestral⁵. Si hay proteinuria se ha de medir en orina de 24 horas. Si supera los 500 mg/24 h, el tratamiento ha de suspenderse hasta que desaparezca o sea inferior a 200 mg/24 h, pudiéndose reiniciar posteriormente. Si la proteinuria ha sido muy intensa (superior a 1 g/24 h) se suspenderán las sales de oro definitivamente.

Leflunomida

La leflunomida es una alternativa para el tratamiento de pacientes con AR que no toleran o no responden adecuadamente a MTX⁴⁹. La dosis habitual es de 20 mg/día por vía oral de forma continua. Produce mejoría clínica y funcional y tiene un impacto favorable en la progresión de las lesiones radiológicas⁵⁰⁻⁵². En monoterapia tiene una eficacia similar a metotrexato y sulfasalazina con moderadas diferencias^{53,54}, si bien la tasa de permanencia en tratamiento con el fármaco es ligeramente menor que la del MTX⁵⁵. Su efecto favorable se mantiene en evaluaciones a largo plazo⁵⁶. La adición de leflunomida a metotrexato en casos de pacientes con respuesta insuficiente a éste demuestra un claro efecto beneficioso⁵⁷; sin embargo, la ficha técnica en España en la que se desaconseja dicha asociación supone un obstáculo formal.

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos publicados con leflunomida son los gastrointestinales (diarrea, náusea y dolor abdominal) y los del aparato respiratorio (infección de vías aéreas superiores y bronquitis). Estos efectos son en general leves, no son dosis dependientes y no obligan a la suspensión del tratamiento. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo, pérdida de peso y alopecia. Se han descrito elevaciones de las transaminasas en aproximadamente el 6% de los pacientes, reversibles tras la suspensión. Se han notificado casos de daño hepático grave, algunos con desenlace de muerte, que en la mayoría de los casos ocurrieron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La leflunomida es un potente teratógeno, por lo que en las mujeres tratadas que deseen quedarse embarazadas, ha de ser suspendida y debe realizarse un lavado con colestiramina antes de intentar la concepción.

En pacientes tratados con leflunomida se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos inicialmente cada 4 semanas hasta alcanzar una dosis de tratamiento estable. Si se produce una elevación al doble del valor máximo de referencia se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia se debe suspender la leflunomida y administrar colestiramina. Asimismo se recomienda vigilar periódicamente la posible aparición de anemia y leucopenia.

Agentes biológicos

El interferón alfa (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1) participan activamente en múltiples procesos infla-

matorios en general, y en particular en los que tienen lugar en artropatías inflamatorias como la AR. La consecuencia directa ha sido el desarrollo con fines terapéuticos de diversos agentes biológicos específicos contra el TNF- α y la IL-1. Entre los primeros se encuentran comercializados en España los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α quiméricos (parte de ratón y parte humana) (infliximab) o humanos (adalimumab) y moléculas portadoras de fracciones solubles del receptor del TNF α , p75 (etanercept). Por su parte, el anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1 humana (IL-1 Ra) y neutraliza la actividad biológica de la IL-1 (IL-1 α e IL-1 β).

Los agentes anti-TNF usados tanto en monoterapia como en asociación a metotrexato han demostrado una marcada efectividad en el tratamiento de pacientes con AR de inicio⁵⁸ y en AR refractaria a los tratamientos habituales⁵⁹⁻⁶¹. Los agentes anti-TNF tienen un efecto favorable tanto en la actividad clínica como en la calidad de vida de los pacientes⁶². Como se ha señalado previamente, un objetivo fundamental en el tratamiento de la artritis reumatoide es la detención de la destrucción articular. Los agentes anti-TNF han mostrado capacidad de enlentecimiento o incluso detención de la progresión de las lesiones radiológicas. Hallazgos similares, aunque en algunos parámetros de menor intensidad, han sido evidenciados con anakinra⁶³.

La eficacia de los diversos agentes anti-TNF es similar⁶⁴ y el coste parecido. Las principales diferencias entre ellos son las derivadas de la necesidad de coadministración de metotrexato (imprescindible con infliximab, potestativa con los demás), la vía de administración (intravenosa en el caso de infliximab, por lo que precisa ingreso hospitalario o acceso a un hospital de día y subcutánea en el de adalimumab y etanercept) y la frecuencia de administración (cada 6-8 semanas el infliximab, cada dos el adalimumab y dos veces por semana el etanercept).

Sin embargo, a pesar de que la mejoría obtenida con agentes biológicos es importante, sigue existiendo un elevado porcentaje de pacientes con AR (alrededor de un 30%) que no responden a los agentes biológicos, siendo excepcionales los que entran en remisión clínica. Una posibilidad en estos casos es pasar de uno a otro agente anti-TNF⁶⁵. Asimismo, hay que reseñar que la eficacia de estos agentes revierte a las pocas semanas de su suspensión. Una cuestión relevante se deriva del elevado coste de estos tratamientos, y aunque en los estudios coste-efectividad realizados gran parte de los costes se compensan con el ahorro directo e indirecto, para un uso racional es importante ajustarse a unos criterios consensuados. En este sentido, la Sociedad Española de Reumatología dispone de unas recomendaciones que renueva periódicamente acerca del uso de agentes biológicos en nuestro entorno.

En cuanto a los efectos adversos, tras varios años de experiencia en la utilización de agentes anti-TNF para el tratamiento de diversos procesos patológicos, los que en algún momento han planteado una espe-

cial preocupación han sido: infecciones, incluyendo tuberculosis y sepsis; tumores, como linfomas; otros trastornos hematológicos, como anemia y pancitopenia; enfermedades desmielinizantes/neuropatía, empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva, aparición de autoanticuerpos/autoinmunidad y finalmente reacciones a la infusión/inyección y de hipersensibilidad.

Dado que el entorno sociosanitario local puede conferir peculiaridades relevantes en el uso de cualquier agente terapéutico, en España la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y la Sociedad Española de Reumatología pusieron en marcha en 2001 una base de datos para el registro de efectos adversos de los agentes biológicos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). En el informe de dicho registro de fecha de 26 de junio de 2003 se incluyen 2.866 pacientes precedentes de 86 centros. Dos mil quinientos treinta y cuatro pacientes han recibido infliximab y 436 etanercept (algunos enfermos han recibido ambos de forma secuencial)⁶⁶.

Se han comunicado un total de 712 acontecimientos adversos en 565 pacientes (en 108 pacientes se comunicaron dos acontecimientos, en 27 pacientes tres y en 12 pacientes 4 o más).

El tipo de acontecimiento adverso más frecuentemente comunicado fue la infección (n = 277; 38,9%), seguido de reacciones infusionales (n = 196; 27,5%) y de trastornos cutáneos (n = 260; 36,5%). Se han encontrado problemas cardiovasculares en 32 casos (4,49%), citopenias en 21 casos (2,95%) y neoplasias en 13 (1,83%).

En lo que respecta a las infecciones, el germen comunicado con mayor frecuencia fue el *Mycobacterium tuberculosis*⁶⁷ (n = 29; 10% de todas las infecciones). La tasa de incidencia de tuberculosis en tratados con anti-TNF fue en 2001 de 1.010 por 100.000 personas, siendo la de la población general en ese año de 18,83/100.000 habitantes. Todos los pacientes registrados con tuberculosis habían estado en tratamiento con infliximab y en la mayoría de los casos los síntomas comenzaban al inicio del tratamiento, lo que hacía sospechar la reactivación de una TB latente. El 4 de febrero de 2002 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios publicó una nota informativa con las advertencias sobre la aparición de infecciones graves y las precauciones que habían de tomarse antes del tratamiento con infliximab. Se recomienda realizar una historia detallada de exposición previa, infección o contactos, un Mantoux (con refuerzo en caso negativo) y una radiografía de tórax antes del tratamiento. Los pacientes con infección activa deben ser tratados antes del tratamiento con anti-TNF y aquellos con infección tuberculosa latente deben recibir profilaxis. Es importante señalar que en los pacientes que han iniciado tratamiento con infliximab siguiendo estas recomendaciones no se ha registrado en el Biobadaser ningún caso de tuberculosis.

En diversos registros, incluido el Biobadaser, se recogen además otras infecciones que afectan a las vías

respiratorias, la piel, el sistema urinario y a las articulaciones, entre otras, e incluyen, aunque con escasa frecuencia, casos de neumonías graves, meningitis y sepsis, así como infecciones por listeria, *Pneumocystis carinii*, Coccidiomycosis y Candidiasis⁶⁸.

Tratamientos combinados

Los tratamientos convencionales son a menudo inadecuados para obtener un control de los síntomas o prevenir la progresión de la AR. Por este motivo se han evaluado múltiples combinaciones de FAME en estudios a menudo con poder estadístico insuficiente. Además de las señaladas asociaciones de agentes biológicos con metotrexato y leflunomida con metotrexato, las asociaciones mejor evaluadas han sido la de ciclosporina más metotrexato y la denominada triple combinación (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalazina). En el primer caso la ciclosporina añadida al metotrexato ha demostrado ser más efectiva que el metotrexato solo, aunque el seguimiento a largo plazo ha evidenciado en los pacientes más hipertensión y elevación de niveles de creatinina^{69,70}. En el segundo la triple combinación es significativamente más eficaz que el metotrexato en monoterapia o que la combinación hidroxicloroquina y sulfasalazina⁷¹, metotrexato más sulfasalazina o metotrexato más hidroxicloroquina⁷², tanto en AR inicial⁷³ como evolucionada⁷⁴. Para muchos reumatólogos la triple combinación es el tratamiento de elección en AR inicial con signos de mal pronóstico.

Selección de fármacos modificadores de enfermedad

La elección de un FAME depende de muchos factores. En la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología (SER) se han considerado como los más importantes la presencia o ausencia de erosiones y el número de articulaciones tumefactas (mayor o menor de 6). Aunque hay múltiples aproximaciones al tema, desde un punto de vista práctico se puede considerar:

- 1) El tratamiento inicial de elección en cualquier caso de artritis reumatoide diagnosticada es el metotrexato.
- 2) En casos de artritis con ausencia de erosiones y con un número de articulaciones inflamadas menor de 6, como alternativas se podrían considerar la sulfasalazina y los antipalúdicos.
- 3) Si el número de articulaciones inflamadas es elevado o hay erosiones es exigible el uso de metotrexato, llegando a las dosis máximas recomendadas salvo intolerancia (tabla 4). Como alternativa se podría plantear la triple terapia (metotrexato + antipalúdico + sulfasalazina), y en caso de ineficacia la leflunomida.
- 4) Si hay intolerancia al metotrexato en los pacientes del apartado anterior se pueden considerar además de la leflunomida, la sulfasalazina y las sales de oro por vía parenteral.
- 5) De acuerdo con las recomendaciones del consenso de la SER para el uso de agentes anti-TNF, éstos estarán indicados en pacientes con AR cuando no

se haya conseguido el objetivo terapéutico (DAS28 < 3,2 o menos de 5 articulaciones inflamadas y dolorosas) tras utilizar al menos dos de los tres FAME considerados más relevantes (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) a las dosis y con una duración adecuada, ya sea en monoterapia o en terapia combinada y siempre que uno de ellos haya sido el metotrexato⁷⁵.

Una vez iniciado tratamiento con uno de los agentes anti-TNF disponibles se evaluará la respuesta a las 16 semanas. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses evaluaciones clínicas y analíticas. Si pasadas 16 semanas no se consigue dicho objetivo puede pasarse de un anti-TNF a otro. El anakinra podría ser una alternativa si hay intolerancia manifiesta a los agentes anti-TNF.

Aunque el camino por recorrer es largo es una evidencia que en el tratamiento de los enfermos con AR se ha abierto en los últimos años una puerta a la esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984;23:92-9.
- Rieemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD003688.
- Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, 2001.
- Fries JF, Spitz JW, Mitchell DM, Roth SH, Wolfe F, Bloch DA. Impact of specific therapy upon rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:620-7.
- Abu-Shakra M, Toser R, Flusser D, Flusser G, Friger M, Sukenik S, et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Autoimmunity* 1998;41:1190-5.
- O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46:283-5.
- Moreland LW, Bridges SL Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am J Med* 2001;111:498-500.
- Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(Suppl 66):3-8.
- Kim J, Weisman M. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
- Chan K-WA, Felson DT, Yood RA, Walker AM. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:814-20.
- Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996;35:1096-100.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective followup study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25.
- Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Vindisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol* 1998;25 (Suppl 53):13-9.
- American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20(12):2116-22.
- Ostegaard M, Szkludlak M. Imaging in rheumatoid arthritis-why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:63-73.
- Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-4.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Esp Reumatol* 2003; 30:393-410.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol (Suppl)* 1999;26:18-24.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
- Chan FKL, Hung LCT, Suen B Y, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- Bijlsma JWJ, Borres M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1033-7.
- Svensson B, Albertsson K, Boonen A, et al. The clinical efficacy of low dose prednisolone in addition to DMARDs in early, active RA: an open randomized study. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):S652.
- Porter DR, Grigor C, Stirling A, et al. A randomised controlled trial of a strategy of tight control of disease activity in rheumatoid arthritis-outcome over 18 months. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):S232.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
- Verstappen SMM, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003;48:1797-807.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
- Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (cochrane review). The cochrane library. Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
- Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith C, Grace F, Bennett KJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: impact on quality of life assessed by traditional standard item and individualized patient preference health status questionnaires. *Arch Intern Med* 1990;150:59-62.
- Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, et al. Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:263-7.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173-7.
- Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992;35:138-45.
- Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriam RC, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492-8.
- González-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmarti R, Belmonte MA, Tena X. EMECAR Study Group. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:697-704.
- Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41:658-65.
- Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
- Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
- Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring by rheumatologists for methotrexate, etanercept, infliximab and anakinra-associated adverse events. *Arthritis Rheum* 2003;48:2769-72.
- Cartwright VW, Michaud K, Choi HK, Wolfe F. Methotrexate laboratory testing and risk of serious illness: analyses in 20,000 patients. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):S428.
- Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* 2003;42:6-13.
- Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1346-56.
- Rau R. Combination DMARD treatment with parenteral gold and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(Suppl):S83-90.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
- Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2000;39:975-81.
- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Changes in therapy of rheumatoid arthritis during the period 1979 to 1996. *Scand J Rheumatol* 2001;30:199-202.
- Sanmarti R, Gómez A, Ercilla G, Gratacos J, Larrosa M, Suris X, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a

- one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology* 2003;42:1044-9.
49. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suárez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
 50. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-603.
 51. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind randomised, multicentre trial *Lancet* 1999;353:259-66.
 52. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I on behalf of the leflunomide Rheumatoid Arthritis investigators Group. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
 53. Emery P, Breeveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;39:655-65.
 54. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group*. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870-8.
 55. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:944-51.
 56. Kalden JR, Schatttenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
 57. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
 58. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
 59. 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 α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
 60. 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.
 61. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004525.
 62. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
 63. Bresnihan B, Cobby M. Clinical and radiological effects of anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42(Suppl 2):ii22-8.
 64. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii13-6.
 65. Ang HTS, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor- α antagonists in patients with rheumatoid arthritis?
 66. Comité científico de Biobadaser. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:119-23.
 67. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
 68. Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl 28):S152-S7.
 69. Salaffi F, Carotti M, Cervini C. Combination therapy of cyclosporine: a with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:16-23.
 70. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
 71. 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.
 72. Möttonen 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 randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-73.
 73. 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 Rheumatol* 1999;17:699-704.
 74. 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.
 75. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:51-5.