

ARTRITIS REUMATOIDEA Y EMBARAZO

Mariela Andrea Ceballos, Myriam Evelyn Elias, Andrea Viviana Alonso,
Dr. Jorge A. Quispe

RESUMEN

La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan preferentemente a mujeres y, por lo general, en el período de edades que abarca la etapa fértil de la vida. Por ello, no es infrecuente la coexistencia de embarazo y enfermedad autoinmune sistémica, siendo la artritis reumatoide la segunda en frecuencia durante el embarazo, por lo que conocer de esta patología en relación al embarazo fue nuestra inquietud, sabiendo que es una entidad que se caracteriza por una mortalidad relativamente baja, pero con elevada morbilidad, trayendo padecimiento a los pacientes y sus familias.

Durante el embarazo, más del 75% de las mujeres con AR mejoran, el 90% tiene una reagudización de la enfermedad en las semanas o meses después del parto.

Esta asociación requiere de un enfoque multidisciplinario. Se evalúan distintas terapias farmacológicas y no farmacológicas para ser utilizadas durante el embarazo.

SUMMARY

Most of systemic autoimmunity diseases preferably affects women and, generally, in the period of fertile stage of life includes. For that reason, the coexistence of pregnancy and systemic autoimmunity diseases is not infrequent, being rheumatoid arthritis the second in frequency during the pregnancy, reason why to know this association. This entity is characterized by a relatively low mortality, but high morbidity.

During the pregnancy, more of 75% of women with AR improve, but 90% presents exacerbation of disease in the weeks or after the childbirth.

This association requires of a multidisciplinary approach. Different pharmacological and non pharmacological therapies are evaluated to be used during the pregnancy.

INTRODUCCION

Las mujeres constituyen más de la mitad de la humanidad y cuyo rol en el mundo es compartir con el hombre los aspectos sociales, políticos, económicos, laborales, culturales, etc., pero que además tiene la capacidad de engendrar vida asegurando la continuidad de la especie, son también las más frecuentemente afectadas por enfermedades autoinmunes reumáticas. Como dice J. L. Hollander "...mata relativamente pocos si uno lo compara con el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no existe otro grupo de enfermedades que provoque tanto sufrimiento a tantos durante tanto tiempo..."⁽¹⁾

Las enfermedades autoinmunes son enfermedades en las que el organismo fabrica anticuerpos en contra de las sustancias químicas normales de nuestro cuerpo. Cuando se sufren estas enfermedades, los anticuerpos no pueden distinguir entre los antígenos ubicados en el interior de la célula y los que están en el exterior de esta. Cuando los anticuerpos atacan a las células internas, las reacciones pueden ser locales (solo en un área pequeña) o sistémicas (en todo el cuerpo). La piel y los tejidos conjuntivos (cartílagos, huesos, tendones) son los más afectados pero también pueden afectarse otros tejidos incluyendo nervios y músculos.⁽²⁾ ¿Cuánto más puede afectar en un embarazo?

Algunas enfermedades autoinmunes afectan levemente o no afectan el embarazo, mientras que otras pueden aumentar ampliamente los riesgos de pérdida del embarazo y enfer-

medades fetales y maternas. Asimismo, el embarazo puede tener efecto en algunas enfermedades autoinmunes y en otras no.⁽¹⁾

Las mujeres que padecen de una enfermedad autoinmune requieren del cuidado clínico de un especialista mientras cursan un embarazo, por lo que el enfoque de manejo debe ser interdisciplinario.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas afecta preferentemente a mujeres y, por lo general, en el período de edades que abarca la etapa fértil de la vida. Por ello, no es infrecuente la coexistencia de embarazo y enfermedad autoinmune sistémica, con todas las implicancias (diagnósticas terapéuticas y pronósticas) que ello conlleva, tanto para la gestación como para la enfermedad de base. Si bien hace tan solo tres o cuatro décadas la existencia de estas afecciones se consideraba una contraindicación para el embarazo y se solía informar a las pacientes en el momento del diagnóstico de que no podrían tener hijos, este pronóstico tan sombrío ha cambiado drásticamente en los últimos años y la consideración actual es que la mayoría de las pacientes podrán tener el número de hijos deseados, es decir, una fertilidad similar a la de la población general, aunque se precisará una monitorización estricta de cada caso, dada la mayor morbilidad que pueden sufrir tanto el feto como la madre.⁽¹⁾

La creación de unidades clínicas interdisciplinarias, formadas principalmente por clínicos expertos en enfermedades autoinmunes sisté-

micas, obstetras experimentados en el manejo de embarazos de alto riesgo y pediatras especializados en perinatología, ha constituido el par básico de esta mejoría en el pronóstico producido en los últimos años. Sin embargo es preciso diferenciar la problemática de las gestaciones en cada enfermedad y aún en cada paciente en particular.⁽¹⁾

OBJETIVO

Conocer a cerca de la artritis reumatoidea en relación con el embarazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en:

- a)Medline de la Biblioteca Nacional de Medicina del Centro Nacional de Investigaciones Biotecnológicas de Estados Unidos de Norteamérica, utilizando los buscadores Pubmed y MeSH Browser.
- b)Fundación Cochrane.
- c)Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE.
- d)Bibliografía clásica de Obstetricia, Clínica Médica y Reumatología.

Las palabras claves utilizadas fueron: enfermedades autoinmunes y embarazo, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil. La búsqueda se restringió a artículos publicados desde 1994.

El método utilizado, fue cumpliendo el estilo de Vancouver para publicación de revisiones bibliográficas.

DESARROLLO

Definición

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad inflamatoria auto inmune que ocurre cuando el recubrimiento de las articulaciones; la membrana sinovial, se inflama como resultado de un proceso complicado en el cual el sistema inmunológico del propio organismo se ataca a si mismo.⁽³⁻⁷⁾

Epidemiología

La artritis reumatoide constituye la 2º enfermedad autoinmune en frecuencia en el marco del embarazo, constituyendo el 22% de estas.^(8,9)

Etiología

La artritis reumatoide es una enfermedad auto inmune de causa desconocida y multifactorial, entre los posibles orígenes surge la respuesta inmune anormal a un agente infeccioso en un individuo con susceptibilidad inmunogenética, los mecanismos subyacentes a este proceso no se conocen todavía. Dada la distribución mundial de la enfermedad, se piensa que debe ser un microorganismo universal.⁽⁶⁾ Entre los microorganismos desencadenantes, los candidatos posibles incluyen citomegalovi-

rus, parvovirus, virus de la rubéola, mycoplasma y virus de Epstein- Barr, aunque no existe prueba concluyente.^(6,7)

Fisiopatología

La reacción antígeno-anticuerpo origina una cascada inflamatoria inespecífica con activación de células T, células B, macrófagos, sinoviositos y osteoclastos que llevan a la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial como las interleucinas, estas explican las manifestaciones generales de la AR como ser la fatiga, malestar general y el aumento de reactantes séricos de la fase aguda en AR activa.

En el embarazo, se destaca en especial el efecto de la Prolactina (PRL) que tiene características imunorreguladoras y puede desempeñar un cierto papel en la patogenia y expresión de ciertas enfermedades autoinmunes

La PRL es capaz de restaurar la inmunocompetencia en ratas e hipofisectomizados, es comitogénica en linfocitos de ratas y humanos, induce la deformación de receptores celulares de la superficie para IL-2 y modula la expresión de algunos genes relacionados a los factores del crecimiento. La PRL también estimula la producción de anticuerpos; los mediadores inmunes e inflamatorios estimulan la secreción de hormonas pituitarias por feedback o retroalimentación. Los linfocitos pueden producir biológicamente proteínas de PRL- semejantes activas y receptores PRL- específicos descriptos en los linfocitos T y B. Se ha descrito en la artritis reumatoide, la secreción extrema y regulada de PRL; los altos niveles de PRL también habían sido encontrados en pacientes con síndrome de Sjogren primario y el Síndrome de Reiter. Estos datos apoyan la interacción entre PRL y el sistema inmune, y el de papel potencial de esta hormona como imunorregulador en la patogenia de ciertas enfermedades autoinmunes.⁽¹³⁾

Manifestaciones clínicas

En etapas iniciales la enfermedad puede manifestarse por cansancio, anorexia y malestar generalizado; luego aparece dolor articular y sinovitis. Aunque puede comprometer cualquier articulación, con mayor frecuencia afecta las articulaciones interfalangicas proximales, metacarpofalangicas y radiocarpianas, en primera instancia. Es usual que tenga una distribución simétrica y se acompaña de rigidez matutina, la cual aunque está considerada como un rasgo característico de esta entidad, en realidad es poco específica.⁽²⁾

El compromiso articular ocasiona calor local, dolor y limitación funcional, de grado variable; el eritema es poco frecuente.

Los síntomas de la artritis reumatoidea pueden mejorar durante el embarazo. Aproximadamente

madamente el 70% de las mujeres con AR experimentan una mejoría en los síntomas durante el comienzo del segundo trimestre y se extiende a lo largo de seis semanas después del parto. Pero el efecto más evidente se ve en el tercer trimestre.⁽⁷⁾

El embarazo afecta a cada mujer con artritis de manera diferente. La artritis puede afectar el embarazo en cualquier etapa, desde la concepción hasta las semanas posteriores al nacimiento. La predicción de la evolución del embarazo (mucho menos la evolución de una enfermedad variable durante el embarazo) es imposible. La preocupación más importante es mantener el mejor estado de salud de la madre y el bebé.

La artritis reumatoide no suele presentar serios problemas cuando coexiste con el embarazo, ya que las formas con manifestaciones sistemáticas no suelen aparecer en edades fértiles. Es una observación clínica frecuente que los síntomas articulares suelen remitir durante el embarazo, aunque el curso de la enfermedad nos se modifica básicamente y las recurrencias en el puerperio son habituales.⁽¹⁾

Laboratorio

No hay pruebas específicas que se alteren en especial durante el embarazo. Dentro de los resultados que pueden hallarse, encontramos el factor reumatoide (hasta en el 80% de los adultos afectados), anticuerpos anti-nucleares (hasta en el 40% de los casos).⁽⁷⁾

Por otro lado resultados que se analizaron dieron un porcentaje encontrándose que el 83% de los pacientes estudiados cursaban con niveles de anti-cuerpos anti-cardiolipina (aCL) elevados, que predominó en el sexo femenino 83%. En los pacientes con AR activa destaca aCL IgM (39%), mientras que el 70% de los pacientes con Acl IgM presentó tiempo parcial de tromboplastina prolongado. No hubo relación significativa entre trombosis venenosa profunda, abortos y niveles de aCL (IgM-IgG)⁽¹⁴⁾

En el laboratorio también se verá: anemia normocítica, velocidad de eritrosedimentación elevada y proteína C reactiva.

El análisis del líquido sinovial confirma una artritis inflamatoria. Líquido turbio, con viscosidad disminuida, concentración de proteínas elevado y disminuida la concentración de glucosa; también leucocitos entre 5- 50000/ μm^3 a predominio de polimorfonucleares (PMN). Un líquido con más de 2000 leucocitos/ μm^3 y más de 75% de PMN es muy característico de AR aunque tampoco es diagnóstico.⁽⁶⁾

Diagnóstico

Es esencialmente clínico, siendo fundamental el interrogatorio, la inspección y palpación.

"Ningún aparato puede remplazar los dedos del examinador".

La movilidad pasiva y activa constituyen también elementos semiológicos útiles para el diagnóstico, lo mismo la realización de ciertas maniobras especiales. El examen físico debe incluir todas las articulaciones accesibles, ya sea en forma directa o en forma indirecta.⁽²⁾

Con la finalidad de dar uniformidad a los estudios que se realizan en esta enfermedad, se han establecido criterios de diagnóstico, siendo los del American Collage of Rheumatology, revisados en 1988, que son los siguientes:

- a. Rigididad matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
- b. Artritis de tres o más áreas articulares: al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente edema de tejidos blandos o líquido sinovial (no solo crecimiento óseo); las 14 posibles áreas articulares son las interfalangicas proximales (IFP), metacarpofalangicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalangicas (MTF).
- c. Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por edema en al menos una de las siguientes áreas articuladas: muñecas, MCF o IFP.
- d. Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de IFP, MCF o MTF aunque la simetría no sea absoluta).
- e. Nódulos reumatoideos, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares.
- f. Demostración de "factor reumatoide" serico positivo por cualquier método.
- g. Alteraciones típicas de artritis reumatoidea en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o mas intensa junto a las articulaciones afectadas (la presencia única de alteraciones artrosicas no sirve como criterio).

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoidea si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios (a-d) deben estar presentes al menos durante 6 semanas. No se excluyen los enfermos con dos diagnósticos clínicos.^(2,6,7,15,17)

Evolución y pronóstico

Durante el embarazo, más del 75% de las mujeres con AR mejoran, el 90% tiene una reagudización de la enfermedad en las semanas o meses después del parto.⁽¹⁷⁾

Por lo que respecta a los efectos de la enfermedad sobre el embarazo, el índice de fertilidad es normal, pero se ha descrito un ligero aumento en la frecuencia de abortos espontáneos y de muerte perinatal, atribuible a la terapéutica empleada para el control de la enfermedad más que a la propia artritis reumatoidea.

Otras anomalías que pueden presentar las mujeres que posteriormente van a desarrollar AR son defectos de fase lútea, anticuerpos contra espermatozoides, anticuerpos ováricos o deterioro del eje hipotálamo- hipofiso- adrenal o del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico.⁽¹⁸⁾

Tratamiento en el embarazo

En términos generales las pacientes con artritis rematoidea que quedan embarazadas, por lo general no necesitan tratamiento. Si una paciente está en tratamiento, debe suspenderlo previamente; y si queda embarazada debe consultar al reumatólogo y ginecólogo. Sin embargo, en el puerperio puede reactivarse la enfermedad, por lo cual debe ser supervisada.⁽²⁾

Aspirina: Efecto teratogénico, prolongación del embarazo y del trabajo de parto, hemorragia intercraneal y hematomas en el recién nacido, cierre prematuro de ductus. En un estudio sobre 10.000 mujeres que tomaron dosis moderadas durante el parto, no se encontró aumento de malformaciones congénitas.⁽²⁾

Antinflamatorios no esteroideos (AINES): Prolongan el periodo de gestación, el trabajo de parto, cierre prematuro de ductus, predisponen la hemorragia intra y posparto, disminución del volumen del líquido amniótico (Indometacina e ibuprofeno), algunos autores opinan que no han encontrado afectos secundarios con naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenac y piroxicam). Se deben superar en los últimos trimestres del embarazo.^(5,7)

Glucocorticoides: Dosis bajas son generalmente seguras, la prednisona y la prednisolona son bloqueadas por la 11 beta OH deshidrogenasa. En dosis altas y acumulativas se ha encontrado: Retardo del crecimiento fetal, paladar hendido, retardo mental, hipoplasia adrenal fetal, prematurez, ruptura prematura de las membranas.^(7,19)

Antimaláricos: Atraviesan la placenta y pueden acumularse en el tracto uveal del feto, daño cromosómico, lesión coclear.

Sales de oro: Efecto teratogénico en animales, muy pocos casos informados en humanos.⁽²¹⁾

Sulfasalazina: Puede producir teratogénesis y kernicterus. Se han informado mas de 2.000 embarazos sin efectos secundarios.⁽³⁾

Metotrexate: Retardo en el crecimiento del feto, malformaciones congénitas (óseas, faciales, etc.) aborto.⁽²⁷⁾

Aziatoprina: Retardo en el crecimiento fetal, hipoplasia adrenal, linfopenia y trombocitopenia neonatal, disminución de las Ig fetales, alteraciones cromosómicas y del sistema inmune fetal, aborto.⁽³⁾

Ciclofosfamida: Efecto teratogénico (disminución del peso, paladar hendido, alteraciones esqueléticas, agenesia de las coronarias), hipoplasia medular fetal, hemorragias fetales, alteraciones vasculares (coronarias y extremidades)^(3,20)

Ciclosporina: Aborto, disminución de linfocitos⁽²⁰⁾

Alternativas

Terapias complementarias: Las terapias complementarias son alternativas que pueden desempeñar alguna función en un programa de tratamiento integral diseñado por la paciente y el profesional de la salud que lo atiende.

Existe evidencia para terapias complementarias que pueden ser de ayuda para aliviar el dolor. Estas incluyen: acupuntura, masajes, meditación, biorretroalimentación y oración. Las terapias complementarias no remplazan al tratamiento médico.⁽²³⁾

Ejercicio, actividad y reposo: ¿Cuánto se debe hacer?

- Tanto el ejercicio, como la actividad y el reposo son buenos para la artritis.
- Podrá trabajar con su equipo de asistencia médica para determinar la mejor combinación de ejercicio, actividad y reposo para su afección con el embarazo.
- **El ejercicio** puede ayudarle al embarazada a mantener las articulaciones flexibles, los músculos fuertes y el corazón y los pulmones en buenas condiciones.
- **Actividad** en general se refiere a las tareas diarias que se relacionan con el trabajo, el hogar y el tiempo de esparcimiento.
- **El Reposo** puede ser completo, como permanecer en cama o específico a una articulación, en cuyo caso deberá usar una férula.⁽²³⁾

CONCLUSION

El hecho de tener artritis no significa que no pueda quedar embarazada. Algunas personas se preguntan si el bebé heredara la artritis. Las causas de la mayoría de las formas de artritis se desconocen. Algunas formas tienden a transmitirse en la familia. Aunque exista un vínculo genético en ciertas formas de artritis, la **herencia nunca es el único factor** que determina si una persona desarrollara artritis. Los factores ambientales, como los virus, también pueden intervenir en el desarrollo de la enfermedad.

Antes de quedar embarazadas, la mujer debe tratar de tener su artritis bajo el máximo

control posible. Esto le ayudara durante el embarazo. Debe visitar al médico que la trata por la artritis al igual que el obstetra y posiblemente desee consultar a otros miembros del equipo de profesionales de la salud.

Algunas mujeres pueden experimentar problemas de fertilidad no asociada a la artritis. Se calcula que una de cada cinco parejas tiene dificultades para concebir, independientemente de cualquier problema de salud conocido. En el caso de amplia mayoría de las personas con artritis, las posibilidades, posiblemente no sean peores.

Si la fertilidad es un problema, es probable que se deba a los fármacos, ante que a la enfermedad en sí. El fármaco de mayor impacto es la ciclofosfamida, inmunosupresor que se administra en casos de enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus con complicaciones por enfermedad del sistema nervioso o enfermedad renal. La ciclofosfamida puede provocar insuficiencia ovárica, lo que hace que la mujer no sea fértil. Sin embargo, investigaciones recientes demuestran que un fármaco hormonal, leuproreli (Lupron), pueda contribuir a reducir el riesgo de esterilidad en mujeres que toman ciclofosfamida.

El mejor momento para hablar con el médico sobre vitaminas y suplementos prenatales de ácido fólico) sustancia que contribuye a reducir el riesgo de ciertos defectos congénitos) es antes de quedar embarazada.

Algunos medicamentos pueden afectar al feto desde los primeros escasos días de gestación. Los efectos de ciertos fármacos pueden permanecer en el cuerpo durante un período de tiempo después de haberlos tomado, de modo que la mujer debe trabajar con su médico para disminuir los medicamentos nocivos o para cambiarlos por otros menos riesgosos al menos durante algunos meses antes de intentar quedar embarazada.

Además, la mujer puérpera debe consultar a su médico sobre si debe o no mantener la lactancia a su bebé en caso de estar tomando algún medicamento.

En los próximos años esperamos asistir a un aumento de embarazos en mujeres afectadas por enfermedades autoinmunes sistemáticas. El mejor control de estas enfermedades y el conocimiento cada vez más extendido de que su índice de fertilidad no está disminuido, puede motivar un mayor interés por parte de las pacientes en buscar el embarazo. Será preciso, por tanto, considerar adecuadamente la planificación de estos embarazos para que se produzcan en el momento adecuados de la evolución de la enfermedad y, por otra parte, una vez iniciada la gestación, deberá insistirse en la necesidad de una acción coordinada entre clínicos expertos en estas enfermedades,

obstetras experimentados en el manejo de embarazos de alto riesgo y, posteriormente, pediatras perinatólogos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cervera R, Font J. Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas Med Clin (Barc) 1999;113:777-778
- 2) Gutierrez D, Latorre JM , Muñoz MC, Muñoz U, Cesid A, Iglesias Gamarra A. Artritis Reumatoidea. Guías de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. Proyecto ISS-ASCOFAME: Colombia,1998:3-78.
- 3) Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. Clin Evid. 2003 Jun;(9):1349-71.
- 4) Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. J Clin Pharm Ther. 2000 Aug;25(4):295-302.
- 5) Garner SE, Fidan DD, Frankish RR, Judd MG, Towheed TE, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. The Cochrane Library. [en línea] 25 enero 2005 [fecha de acceso 10 de marzo de 2006] URL disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003685/frame.html>
- 6) Peter E, Lipsky E, Fauci A; Braunwald E; Isselbacher K, Harrison's: Principios de Medicina Interna, 14 edición. Mc Graw-Hill – Interamericana de España, SAU, Vol II, 2004: 2135-2145
- 7) Roig Escofet D. Artritis Reumatoidea. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna 13º edic. Madrid, España Mosby- Doyma Libros; 1995:1005-1012
- 8) Cabral Castañeda FJ, Hernández Cárdenas L, Lira PJ, Ibarguengoitía Ochoa F, Carballar Lopez MG, Kkarchmer R. Autoimmune diseases and pregnancy. Report of 107 cases. Perinatol, reprod. Hum;1995;9(3):163-175.
- 9) Bjordal JM, Bogen B, Lopes-Martins RA, Kloving A. Can Cochrane Reviews in controversial areas be biased? A sensitivity analysis based on the protocol of a Systematic Cochrane Review on low-level laser therapy in osteoarthritis. Photomed Laser Surg. 2005 Oct; 23(5):453-8.
- 10) Llorente L, Richaud Patin I. La Interleucina 10 en enfermedades reumáticas autoinmunes. Rev. Mex. Reumatol; 1996:11:59-64
- 11) Castresana IC, Benabidez SN, Monge Chacon G. Deficiencia selectiva de inmunoglobina y enfermedades reumáticas inflamatorias. Rev Med Costa Rica Centroam 2005; 65(39):49-54.
- 12) Ravinovich GA, Rubenstein N. Galectinas a novolved in the regulation of the immune response. Implications in immunopathological processes. Medicina (Bs. As.) 2001; 61(1):85-92.
- 13) Gutierrez MA, Scopelitis E, Citera G, Silveira LH, Anaya JM, Espinoza LR. Prolactin, a neuroimmunomodulator implicated in the pathogenesis of rheumatic diseases Rev. Bras. Reumatol, 1994;34(2):65-69.
- 14) Reales Chacon LJ, Tovar O. Frecuencia de anticuerpos anticardiolipina, VDRL + y alteraciones de coagulación en pacientes con artritis reumatoidea. Med, interna (Caracas) 2004;17(2):96-100.
- 15) Smith CA, Arnett FC Jr. Diagnosing rheumatoid arthritis, current criteria. Am Fam Physician 1991: sep, 44(3): 863-870 . Actualizado Firman G: Intermedicina 2002;22-30
- 16) Clegg DO Ward JR. Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis. Scand J Rhumatol Suppl 1988: 65: 3-11. Actualizado Firman G: Intermedicina;2002; 22-10
- 17) Perez Davila A. La mujer y las enfermedades reumáticas. Rev. Arg. Reumatología; 1996: 33-34.
- 18) Geva E, Amid A, Lerner-Geva L, Lessing JV. Autoimmunity and Reproduction. Fertilin and Sterility; 1997;67: 599,
- 19) Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. The Cochrane Library. [en línea] 2004 [fecha de acceso 12 de diciembre de 2006] URL disponible en:

- <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000189/frame.html>
- 20) Suarez Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Library. [en línea] 2006 [fecha de acceso 20 de marzo de 2006] 1; URL disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001157/frame.html>
- 21) Krishnan LL, Suarez-Almazor ME. Evidence-based rheumatology practice. Curr Opin Rheumatol. 2005 Mar; 17(2):117-23.
- 22) Goekoop-Reuterman YP, de vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeven D, Kertens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study) :a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum;2005;52:3381-3390.
- 23) Thomas TR, Pruess H, Klippe JH. Terapias Alternativas en Artritis Reumatoide. Arthritis Fundation [en línea] 2005 [Fecha de acceso 25 de Abril de 2006] URL disponible en: www.arthritis.org/espanol/enfermedades/alternativas