



RESOLUCION DIRECTORAL

Comas, 0-2 ENE 2020

VISTO: El Expediente N° 019816-2019 de la Oficina de Gestión de Calidad, sobre aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide" del Departamento de Medicina del Hospital Sergio E. Bernales;

CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con la Ley N° 26842 Ley General de Salud, es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad. Con arreglo al principio de equidad;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA de fecha 14 mayo 2015, se aprobó la NTS N°117 -MINS/DGSP-V.01: "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuyo objetivo es establecer el marco normativo vigente para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, normas recientemente aprobadas como el Decreto de Urgencia N° 997-2019, que declara a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos como parte esencial de Derecho a la salud y dispone medidas para garantizar su disponibilidad, Decreto Supremo N° 026-2019-SA. Que Reglamenta el Decreto de Urgencia N° 007-2019.

Que, con MEMORANDO N°962-19-DEPARTAMENTO MEDICINA de fecha 19 de noviembre 2019, el Departamento de Medicina, ha elaborado la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide", con el objetivo general de estandarizar el manejo oportuno, por lo que solicita validar con resolución;

Que, mediante la Nota Informativa N° 140-OGC-HNSEB-2019, de fecha 23 de diciembre.2019, la Oficina de Gestión de Calidad, emite opinión favorable, sobre aprobación de Guía Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide", del Departamento de Medicina del Hospital Sergio E. Bernales, actualizada, con el propósito de continuar con el desarrollo de actividades a nivel institucional;

Que, mediante el Informe N° 065-ETORG-OEPE-2019-HSEB, de fecha 24 de diciembre 2019 y la Nota Informativa N° 221-2019-OEPE de fecha 24 de diciembre 2019, respectivamente, la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, sobre la mencionada Guía Práctica Clínica - "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide", cumple con los lineamientos establecidos en la normativa vigente y recomienda la aprobación de la misma vía acto resolutivo;

De conformidad y en uso de las facultades conferidas en el Artículo 11° del Reglamenta de Organización y Funciones del Hospital Sergio E. Bernales, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 795-2003-SA/DM y sus modificatorias mediante Resolución Ministerial N°512-2004-MINSA, Resolución Ministerial N°343-2007-MINSA y Resolución Ministerial N°124-2008-MINSA, y con el visto bueno del Director Adjunto, de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica y de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad;

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- APROBAR la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide" del Departamento de Medicina" del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, que en documento anexo forma parte de la presente Resolución.



Artículo 2º.- ENCARGAR al Jefe del Departamento de Medicina, la difusión e implementación de las Guías de Práctica Clínica aprobada en el Artículo 1º de la presente Resolución.

Artículo 3º.- ENCARGAR a la Oficina de Gestión de la Calidad, la evaluación de cumplimiento de la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide" del Departamento de Medicina" del Hospital Nacional Sergio E. Bernales.

Artículo 4º.- Disponer que la Oficina de Comunicaciones, publique la presente Resolución Directoral y los correspondientes Documentos de Gestión, en el Portal Institucional del Hospital Nacional Sergio E. Bernales.

Regístrese, Comuníquese y publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES
Mag JULIO ANTONIO SILVA RAMOS
DIRECTOR GENERAL
M P 19373

JASR/MVRR/FVC/JZB/ GOP.
DISTRIBUCION
OEPE
DEA
OAJ
OGC
Departamento de Medicina ()
Archivo



SERVICIO DE REUMATOLOGIA

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
ARTRITIS REUMATOIDE**

ASISTENTES:

Dra. JANET HUAMAN

Dr. FRANCIS VALDIVIA

NOVIEMBRE 2019

PRIMERA VERSION



TÍTULO

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

I. FINALIDAD.

II. OBJETIVO.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE "X" PATOLOGÍA

4.1. nombre y código

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. definición

5.2. etiología

5.3. fisiopatología

5.4. aspectos epidemiológicos

5.5. factores de riesgo asociados

5.5.1. Medio Ambiente

5.5.2. Estilos de Vida

5.5.3. Factores hereditarios

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

6.1.2. Interacción cronológica

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

6.2.2. Diagnóstico diferencial

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

6.3.2. De Imágenes

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

6.4.2. Terapéutica

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

6.4.4. Signos de alarma

6.4.5. Criterios de Alta

6.4.6. Pronóstico

6.5. COMPLICACIONES

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

6.7. FLUXOGRAMA

VII. ANEXOS.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

I. FINALIDAD.

Esta guía se ha desarrollado con la finalidad:

- 1.1. Considerarse como un instrumento de consulta para diagnóstico, manejo y referencia de artritis reumatoide para todos los médicos que implicados en su atención.
- 1.2. Considerarse como un instrumento de consulta no solo para los profesionales sino también para el paciente o familiar.
- 1.3. Considerar las perspectivas de tratamiento acorde a su actividad y severidad.
- 1.4. Intervenir al paciente con artritis reumatoide con eficacia y eficiencia, con alto grado de costo-efectividad.

II. OBJETIVO.

- 2.1. Desarrollar una herramienta útil para estandarizar el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.
- 2.2. Difundir pautas de diagnóstico temprano y referencia oportuna para su aplicación en las redes asistenciales.
- 2.3. Tratamiento temprano de acuerdo a los niveles de atención.
- 2.4. Promover la educación en la población objetivo en el reconocimiento de la artritis reumatoide con las estrategias de acuerdo al nivel de atención correspondiente.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

3.1. Población diana

Personas mayores de 16 años, de ambos sexos, con artritis reumatoide, según criterio diagnóstico del médico experto; así mismo, se consideran todas las situaciones de la enfermedad y con todas sus condiciones y complicaciones, en las cuales se adaptará el manejo de manera individual.

3.2. Niveles asistenciales

La guía se podrá aplicar desde el primer nivel de atención hasta el tercer nivel de atención en toda la jurisdicción de las redes, microrredes y establecimientos de salud que refieren al Hospital Nacional Sergio Bernales.

3.3. Proceso asistencial.



En esta guía se plasman puntos claves que afectarán en la atención del paciente con diagnóstico definido de artritis reumatoide, así mismo se abordará todo lo relacionado a su diagnóstico, evaluación permanente, seguimiento personalizado y de manera cercana de manera estandarizada de la situación de la enfermedad, con el tratamiento, seguimiento, y control de las complicaciones.

3.4. Usuarios a los que va dirigida esta Guía de práctica clínica

Esta Guía de práctica clínica de Artritis reumatoide está dirigida a profesionales de la salud que tienen contacto directo con personas con diagnóstico de artritis reumatoide y tomarán decisiones para atenderlos.

3.5. Necesidad de actuación:

En la actualidad existe un rápido avance en el conocimiento de la fisiopatología nuevos tratamientos con blancos dirigidos, así como el futuro tal vez revele un nuevo conocimiento sobre la medicina personalizada basada en sus características genéticas, en tal sentido, el servicio de Reumatología realiza esta guía clínica que garantice el manejo idóneo de sus usuarios, de acorde a la evaluación del conocimiento médico.

IV. NOMBRE Y CODIGO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

4.1. NOMBRE: ARTRITIS REUMATOIDE

4.2. CÓDIGO:

Según la clasificación de CIE 10 comprende las siguientes categorías.1

M05.0 Síndrome de Felty.

M05.1 Enfermedad reumatoide del pulmón

M05.2 Vasculitis reumatoide

M05.3 Artritis reumatoide con compromiso de otros órganos o sistemas.

M05.8 Otras artritis reumatoides seropositivas.

M05.9 Artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación.

M06.0 artritis reumatoide seronegativa.

M06.1 enfermedad de Still de comienzo en el adulto

M06.2 bursitis reumatoide

M06.3 Nódulo reumatoide

M06.4 Poliartropatía inflamatoria

M06.8 otras artritis reumatoides especificadas

M06.9 otras artritis reumatoides no especificadas

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. Definición:



La artritis reumatoide (AR) es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones diartrodiales de las manos y los pies. Además de la inflamación en la membrana sinovial, que es el revestimiento de la articulación, la inflamación agresiva del tejido llamado pannus invade y destruye las estructuras articulares locales ¹⁻², al ser sistémica nos referimos a que presenta también manifestaciones extraarticulares en los diferentes órganos y sistemas.

Tiene un costo social y económico relativamente alto, a esto se suma la discapacidad progresiva de la artritis reumatoide y la muerte prematura por las complicaciones sistémicas de la enfermedad.³

5.2. Etiología

La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación e hiperplasia sinovial ("hinchazón"), producción de autoanticuerpos (factor reumatoide [FR] y anticuerpo anti-proteína citrulinada [ACPA]), destrucción de cartílago y hueso ("deformidad"), y características sistémicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, pulmonares, trastornos psicológicos y esqueléticos.⁴

La artritis reumatoide es multifactorial y de origen desconocido. Sin embargo, se encuentran diversos factores asociados:⁵⁻⁷

- Factores genéticos.
- Anormalidades inmunorreguladoras y autoinmunidad.
- Procesos infecciosos.

Factores genéticos. Estudios epidemiológicos indican que es un padecimiento con predisposición genética, observándose hasta cuatro veces más en familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad y 15 a 20% de gemelos homocigotos.⁵ Se asocia a determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA II). Entre los caucásicos originarios de Europa Occidental HLA-DR4 tiene lugar en el 40-70% en comparación con 20-30% de los individuos normales.⁷ HLA-DR1 se encuentra en la mayoría de los pacientes HLA-DR4 negativos y guarda relación con ciertos grupos étnicos como israelíes, hindúes, mexicanos y de la región de sur de china.⁷

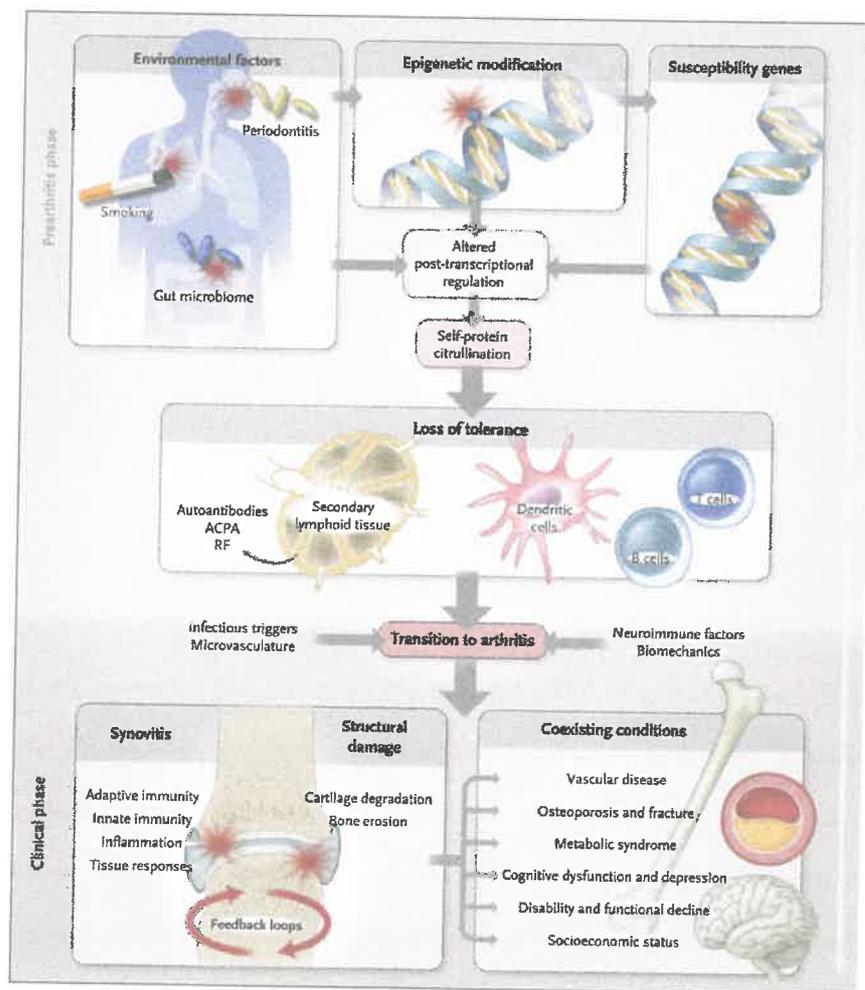
Los factores genéticos tienen una contribución sustancial a la AR en la población, representando alrededor del 60% de la variación en la responsabilidad por enfermedad. ⁸

Un estudio muestra que existe una considerable agregación familiar de AR como se refleja en los riesgos de recurrencia a 9,5-13,1 en los gemelos Monocigóticos y a 6,4-11,7 en los gemelos Dicigóticos del mismo sexo en comparación con los antecedentes. riesgo poblacional en solo 0,37%. Además, dado que la mayoría de los gemelos Momocigóticos son discordantes para la AR, los desencadenantes potenciales en el medio ambiente deben considerarse enfatizados por las pequeñas diferencias en la concordancia y las correlaciones tetracóricas entre los pares de gemelos Monociogóticos y Dicigóticos del mismo sexo. Además, nuestra estimación de la heredabilidad de la AR solo es del 12%,



mientras que los efectos ambientales compartidos y no compartidos representan el 50 y el 38%, respectivamente.⁹

Anormalidades inmunorreguladoras y autoinmunidad. En 80% de los pacientes con artritis reumatoide los anticuerpos contra la porción FC de las moléculas de inmunoglobulina G (IgG) o el factor reumatoide (FR) son producidos por los linfocitos B en sangre y tejidos sinoviales, son denominados seropositivos. Niveles elevados de factor reumatoide sérico guardan relación con afección articular grave.⁷ Procesos infecciosos. Se han propuesto una gran variedad de agentes causales, tanto bacterianos como virales. Se ha demostrado que las infecciones virales como rubeola, virus de Ross River y parvovirus B19 producen poliartitis aguda, pero no existe evidencia que éstos inicien artritis reumatoide crónica. El virus del Epstein Barr ha sido considerado como componente probable, aunque no demostrado, de la patogenia.⁷



Modificado de: Iain B. McInnes, Mechanisms of Disease, The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, n engl j med 365:23 nejm.org december 8, 2011.

5.3. Fisiopatología

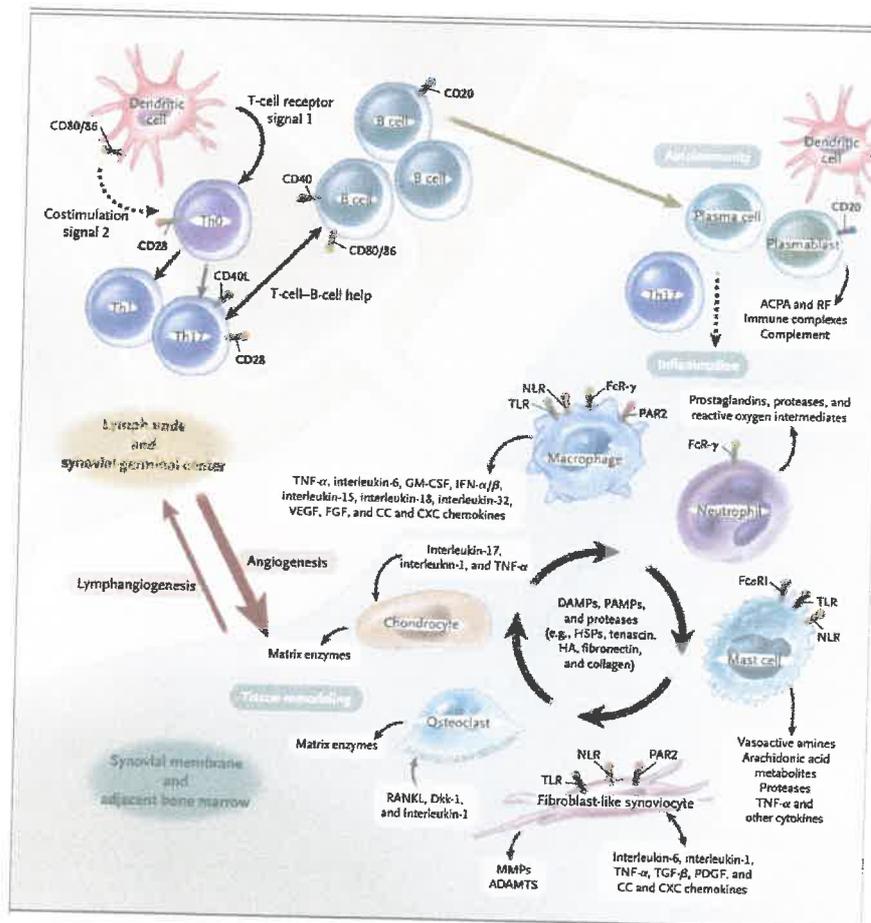
Las interacciones dependientes de la coestimulación entre las células dendríticas, las células T y las células B se muestran principalmente en el ganglio



linfático; Estos eventos generan una respuesta autoinmune a las autoproteínas que contienen citrulina. En la membrana sinovial y la médula ósea adyacente, las vías inmunes adaptativas e innatas se integran para promover la remodelación y el daño del tejido.

Los circuitos de retroalimentación positiva mediados por las interacciones mostradas entre leucocitos, fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos, junto con los productos moleculares del daño, impulsan la fase crónica en la patogénesis de la artritis reumatoide.

ADAMTS denota una desintegrina y una metaloproteasa con dominios similares a trombospondina-1, asociados con daños DAMP patrón molecular, Dkk-1 dickkopf-1, receptor FcR Fc, receptor FcεRI de alta afinidad IgE, factor de crecimiento de fibroblastos FGF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos GM-CSF, hialuronano HA, proteína de choque térmico HSP, IFN-α / β interferón α / β, metaloproteína de matriz MMP, receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótido NLR, patrón molecular asociado a patógeno PAMP, receptor 2 activado por proteasa PAR2, factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, activador del receptor RANKL del ligando de factor nuclear κB, Factor de crecimiento transformante de TGF-β β, célula T auxiliar Th0 tipo 0, célula T auxiliar Th1 tipo 1, célula T auxiliar Th17 tipo 17, receptor toll-TLR, factor de necrosis tumoral TNF-α y factor de crecimiento endotelial vascular VEGF .10



Modificado de: Iain B. McInnes, Mechanisms of Disease, The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, n engl j med 365;23 nejm.org december 8, 2011.

5.4. Aspectos epidemiológicos



La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de distribución mundial ⁷. Los problemas del estudio epidemiológico de la AR son básicamente tres: la definición de caso de AR, el método utilizado para la identificación de casos y la inferencia de los resultados ⁷. En general, la prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2%. Las estimaciones más altas elevadas corresponden a las de tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,2%¹¹.



Prevalencia mundial de la artritis reumatoide, los números expresan casos por 100 mil habitantes y han sido obtenidos a partir de la media de los estudios publicados sobre las regiones geográficas.

Tomado de: Eduardo M. Acevedo-Vásquez, Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú, Rev Soc Peru Med Interna 2012; vol 25.

En Latinoamérica hay estudios de prevalencia realizados en Argentina y en Brasil donde esta ha sido reportada en el 0,9 y el 0,45%,¹²⁻¹³ respectivamente. En Colombia existe un estudio en el Pacífico colombiano que reporta una prevalencia del 0,01% pero con sesgos de selección importantes a los que puede atribuirse este resultado¹⁴.

Las conclusiones del Grupo Latinoamericano de Estudio de la Artritis Reumatoide (GLADAR) que se obtuvo con el estudio de esta cohorte fue que la enfermedad se inició en edades más tempranas en los grupos de amerindios, mestizos y afrolatinoamericanos, con 44, 45 y 45 años de edad respectivamente versus 49 años en los caucásicos, $p < 0,001$.¹⁵

Tabla 3. Prevalencia de artritis reumatoide. América Latina.

• Spindler, et al.	J Rheumatol. 2002; 9:1166-70	0,2%	Argentina
• Cardiel, et al.	Clin Exp Rheumatol. 2002;20:617-24	0,3%	México
• Senna, et al.	J Rheumatol. 2004;31:594-7	0,5%	Brasil
• Gamboa, et al.	Arthritis Rheum. 2007;56:S344	0,5%	Perú
• CMR	Abstract Congreso Mexicano 2010	0,5-2,4%	México
• Quinteros, et al.	Abstract Congreso PANLAR 2010	1,7%	Argentina

Tomado de: Eduardo M. Acevedo-Vásquez, Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú, Rev Soc Peru Med Interna 2012; vol 25.



5.5. Factores de riesgo asociados

- **Factores de riesgo genéticos:**

Desde hace más de 30 años que se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la artritis reumatoide que contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad. Inicialmente se comprobó una asociación de la artritis reumatoide con el HLA-DQB1*04 y algunos de sus alelos (*0401, *0404, *0405 o *0408) y posteriormente con otros alelos HLA-DQB1 como *0101, *0102 o *010. Hoy en día se sabe que todos estos alelos codifican para una misma secuencia de aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula HLA una región que es fundamental en el proceso de reconocimiento antigénico y conocida como epítipo reumatoide (ER) o epítipo compartido (EC).¹⁶⁻¹⁷

- **Factores de riesgo no genéticos:**

Hormonal

La mayor prevalencia de AR en mujeres, especialmente durante los años fértiles y la frecuente mejoría de la enfermedad durante el embarazo¹⁸, (aunque también existen publicaciones que mencionan que es la presencia del ADN fetal que contribuyen a remisión de la artritis reumatoide¹⁸) obligan a considerar el posible papel hormonal en la susceptibilidad a la enfermedad. Existe una notable controversia en cuanto a si los contraceptivos orales disminuyen el riesgo de desarrollar AR, mientras algunos estudios encuentran una asociación clara¹⁹⁻²¹. Un estudio publicado recientemente indicaría que una menopausia precoz favorecería el riesgo de AR.²²

Factores socioeconómicos.

El estatus socioeconómico influye en el curso de la enfermedad, pero también podría determinar un aumento en el riesgo de desarrollo de la misma²³. Se ha observado una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar AR^{23,24}.

Factores dietéticos.

Se ha sugerido que la dieta mediterránea, rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocidas y fruta ha mostrado tener un papel protector frente a la AR lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega 3 de estos alimentos^{26,27}. El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollo de AR²⁸.

Vitamina D.

La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en su implicación en diferentes enfermedades autoinmunes. Su rol en relación al riesgo de desarrollo de AR es «equivoco»^{29,30}, aunque parece existir una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el desarrollo de AR³¹, y entre los niveles séricos de vitamina D y la evolución de la enfermedad, observándose mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad a menores niveles de vitamina D.³²⁻³⁴

Alcohol.

Según un estudio danés recientemente publicado el consumo de alcohol tendría un efecto protector de la AR, siendo la misma dosis dependiente, observándose



que la magnitud en la reducción del riesgo sería mayor en los pacientes fumadores y portadores del EC ³⁵.

Café.

Múltiples estudios han analizado el efecto del consumo de café sobre la AR pero los resultados son discordantes ³⁶⁻³⁸, podría existir un aumento del riesgo de AR en relación al consumo de altas dosis de café (más de 10 tazas al día).

Infecciones.

Varios agentes infecciosos han sido estudiados e implicados en el desarrollo de la AR basándose en una mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en líquido sinovial de pacientes con AR, sin embargo, su papel como agente desencadenante de la enfermedad es aún controvertido. Posiblemente estos agentes puedan tener alguna implicación en el desarrollo de la enfermedad en un contexto de predisposición genética y no de forma aislada sino interactuando conjuntamente con otros factores de riesgo. Cabe destacar el gran interés que en los últimos años ha despertado la *Porphyromonas gingivalis* como posible estímulo para el desarrollo de la AR. La *P. gingivalis* es el agente causal principal de la periodontitis, enfermedad que es más frecuente, aproximadamente el doble, en sujetos con AR que en la población sana ³⁹. Es la única bacteria conocida que expresa la enzima peptidilarginina-deiminasa (PAD), responsable del proceso de citrulinación de proteínas⁴⁰, y produce una inflamación crónica (caracterizada por la presencia de citoquinas proinflamatorias y TNF) y erosiva, con destrucción del hueso periodontal ⁴¹. Al igual que la AR, la enfermedad periodontal se ha asociado a los alelos HLA-DRB04 ⁴².

Sílice.

La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. El sílice está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y asimismo sectores como la electrónica; y se ha señalado que duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco ⁴³.

Tabaco.

El tabaco es el factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la AR más ampliamente estudiado y reconocido hace más de 20 años. Desde entonces este efecto del tabaco ha sido reproducido y confirmado en múltiples estudios de casos y controles y cohortes, ⁴⁴⁻⁴⁷. Dichos estudios analizaron el efecto del tabaco sobre la AR como factor de riesgo para su desarrollo y su fuerte interacción con factores genéticos y los ACPA, así como también su efecto en la evolución clínica, radiológica y respuesta a tratamientos modificadores de la enfermedad han determinado un mejor conocimiento de la enfermedad.

5.6. Factores de mal pronóstico:

- **Factores sociodemográficos:**

Sexo femenino

En general, la mayoría de los estudios coinciden en un peor pronóstico de la AR en mujeres ^{48,49}, aunque existe un subgrupo de varones con una enfermedad altamente discapacitante ⁵⁰. Ser mujer se asocia a presentar incapacidad



funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad ^{51,52}; sin embargo, no todos los estudios de cohortes han logrado reproducir este hallazgo, por lo que parece probable que el sexo femenino esté ligado a otros factores pronósticos.

Edad

Es un factor pronóstico controvertido. Aunque no existe unanimidad entre los distintos estudios, no parece haber diferencias sustanciales en la gravedad de la enfermedad entre las AR de comienzo en ancianos (mayores de 60-65 años) y en adultos más jóvenes. ^{48,51,52}

Bajo nivel de estudios

Se asocia a un aumento de la mortalidad de la enfermedad. No tener estudios secundarios, se asocia a una disminución de más del 50% de la capacidad funcional ^{48,53}. Según Glave Testino et al ⁵⁴, tener menos de 6 años de educación formal se asocia a formas graves de AR.

Genotipo HLA

La presencia de HLA-DR4 y/o epítipo compartido se ha asociado a una mayor lesión estructural en pacientes con AR, especialmente en países anglosajones ^{48,55,56}. La homocigosidad para el epítipo, especialmente en los alelos DR 0401 y DR 0404, se asocia con formas más graves de AR, más concretamente con manifestaciones extraarticulares, como los nódulos reumatoides, la vasculitis, el síndrome de Felty ^{56,57}, y un mayor desarrollo de erosiones radiológicas ^{58,59}. La presencia del epítipo fuera de una molécula DR4 (como DR1) parece que implica un pronóstico algo mejor ⁶⁰. No obstante, no existe unanimidad sobre el valor pronóstico del genotipo HLA en la práctica clínica. Para algunos autores, su determinación en pacientes con artritis de inicio aportaría una información adicional útil, sobre todo para la predicción de la lesión estructural ^{56,60}.

- **Factores dependientes de la enfermedad**

Factor reumatoide positivo

Las AR seropositivas para el factor reumatoide, especialmente a títulos elevados, suelen tener un curso clínico más desfavorable, con mayor lesión estructural articular y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares que las seronegativas ^{48,61}.

Según un estudio realizado por Van der Heijde en 1995 ⁶¹, el factor reumatoide positivo a partir de 1/80 o 60 U por nefelometría, se asocia con la aparición de erosiones. Un factor reumatoide persistentemente elevado se asocia con más erosiones a los 6 años de seguimiento. La presencia de factor reumatoide IgA positivo, a 3 años del inicio de los síntomas, se correlaciona con la existencia de más erosiones, peor puntuación en el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y un mayor número de articulaciones dolorosas y tumefactas. Cuando se analizan poliartritis de reciente comienzo, el factor reumatoide se constituye como el principal factor que predice la persistencia de la enfermedad y la situación contraria, la seronegatividad predice altos índices de remisión.



Número elevado de articulaciones tumefactas

Un número mayor de 20 articulaciones tumefactas al inicio de la enfermedad predice la actividad futura, incluso la mortalidad^{48,62}. La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a una progresión de la lesión radiológica en un año⁴⁸.

Duración de la artritis

Ésta es una de las variables que más se repite en AR establecidas y estaría relacionada, en buena medida, con el retraso en la introducción de la terapia antirreumática.

Actividad inflamatoria de la enfermedad

Los pacientes con mayor actividad de la sinovitis, medida por el número de articulaciones inflamadas o índices compuestos de actividad (Ritchie, Disease Activity Score, Mallya, etc.) suelen tener un peor pronóstico^{48,63,64}. Como en el caso de la discapacidad, es difícil establecer el umbral de actividad que podría predecir una enfermedad grave o no. La participación de un número importante de articulaciones, así como de articulaciones grandes, se relacionaría con una evolución más grave; por el contrario, aquellos pacientes con pocas articulaciones inflamadas, y de pequeño tamaño, tendrían un mejor pronóstico^{48,65}. Cabría incluir los marcadores biológicos de inflamación dentro de este contexto, ya que suelen estar correlacionados con la actividad clínica de la enfermedad. Así, un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia con el desarrollo de erosiones en 4 años^{51,54}, y una VSG mayor de 60 mm en la primera hora, de forma continua, se asocia con la presencia de incapacidad a los 18 años^{51,66}.

Afección precoz de grandes articulaciones

La afección precoz de grandes articulaciones (≥ 2), se asocia con la aparición de erosiones a un año de evolución de la enfermedad.

Grado de discapacidad

Un grado importante de alteración de la capacidad funcional al inicio de la enfermedad es un factor de mal pronóstico y suele predecir una discapacidad futura, aunque puede revertirse en parte con la terapia antirreumática⁴⁸. Aquellos pacientes con grados muy elevados de discapacidad al inicio de la enfermedad son los más fácilmente identificables como de peor pronóstico y no tanto aquellos con valores intermedios^{48,49,68}. Así, un HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1 sobre 3) se asocia a incapacidad a los 4 años de seguimiento (OR = 3,02)^{16,20}. Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, la OR para la incapacidad aumenta entre 1,60 y 2,94^{51,69}.

Rapidez de aparición de las erosiones

En la mayoría de los estudios, la existencia de enfermedad erosiva precoz suele predecir una evolución más grave de la enfermedad, especialmente en cuanto a una mayor progresión de la lesión estructural. La rapidez con que aparecen las erosiones (≥ 2 /año) se asocia con un peor pronóstico⁵¹.

Manifestaciones extra articulares

Dado que las manifestaciones extraarticulares (vasculitis, nódulos reumatoides, escleritis, etc.) se asocian con la seropositividad del factor reumatoide, su valor pronóstico aislado no está todavía del todo claro. La presencia de

manifestaciones extraarticulares se asocia, sobre todo, con un aumento de mortalidad ^{51,71}.

- **Factores dependientes del tratamiento**

Inicio precoz de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Los pacientes con un retraso en el inicio del tratamiento con FAME tienen un peor pronóstico funcional que los pacientes que inician el tratamiento precozmente. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento, menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria y esto, a su vez, implica un peor pronóstico funcional ^{51,72}.

Duración del tratamiento

Existe una asociación entre el mayor tiempo de tratamiento con FAME y un mejor pronóstico funcional a largo plazo⁵¹. Sin embargo, existen diversas circunstancias que pueden derivar en una disminución del tiempo de duración del tratamiento⁷⁴, como son:

– *El coste del tratamiento.* Puede ser elevado y, por tanto, constituir una carga muy importante en los pacientes con un nivel socioeconómico bajo o en situaciones en las que el sujeto deba asumir todo el gasto farmacéutico. Por ello, es muy importante tenerlo en cuenta, ya que, si no el paciente puede retrasar la prescripción, reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento.

– *Factores psicológicos.* La duración del tratamiento es mayor en aquellos pacientes con un perfil psicológico más próximo a la normalidad.

– *Cumplimiento terapéutico.* Según un estudio realizado por Kruger et al ⁷³, el 50% de los pacientes con AR son incumplidores. En ocasiones, el incumplimiento guarda relación con efectos adversos, ineficacia o supuestas interacciones farmacológicas.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Historia

- El inicio suele ser insidioso, durante semanas o meses, pero ocasionalmente aparece durante un período de días.
- Los síntomas sistémicos (p. Ej., Fatiga, fiebre baja, pérdida de peso) aparecen antes de los síntomas articulares en algunos pacientes.
- Los primeros síntomas articulares generalmente ocurren en las manos, muñecas y pies
 - Hinchazón y dolor en las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas que generalmente evitan las articulaciones interfalángicas distales



- Dolor y rigidez en la muñeca.
- Puede ser asimétrico inicialmente, pero eventualmente se vuelve simétrico
- Rigidez matutina prolongada; El empeoramiento de la rigidez después de los períodos de descanso (fenómeno de gel) puede notarse antes de que la articulación sea dolorosa.
- Dolor y parestesias en la distribución del nervio mediano por engrosamiento sinovial del túnel carpiano
- Dejar caer o no poder agarrar objetos debido a dolor, hinchazón y debilidad secundaria a atrofia muscular (la atrofia es un hallazgo tardío)
- Pérdida de la función (generalmente repentina) por inflamación sinovial y ruptura del tendón extensor, que ocurre tarde en la enfermedad

- Síntomas en articulaciones más grandes.

Dolor e hinchazón de la rodilla (64% de los pacientes) ⁷⁵

- Hinchazón poplítea e incomodidad debido al quiste sinovial (p. Ej., Quiste de Baker)
- En raras ocasiones, el dolor en la pantorrilla puede ocurrir por la ruptura del quiste sinovial

Dolor y rigidez en el hombro (65% de los pacientes) ⁷⁵

Dolor y rigidez en el codo (38% de los pacientes) ⁷⁵

Dolor y rigidez en la cadera (17% de los pacientes) ⁷⁵

6.1.2. Interacción cronológica

- Síntomas de enfermedad extraarticular.
 - Dolor y enrojecimiento de los ojos debido a queratitis, escleritis y epiescleritis; sensación de cuerpo extraño y sequedad con queratoconjuntivitis seca ⁷⁶.
 - Disminución de la visión debido a queratoconjuntivitis seca (generalmente solo visión borrosa), queratitis o escleritis ⁷⁶
 - Disnea debido a neumonitis intersticial y fibrosis, pleuritis o enfermedad de las vías aéreas pequeñas
 - Nódulos reumatoides indoloros sobre superficies extensoras se desarrollan en 10% a 30% de pacientes mayores de 10 años ⁷⁷
 - Cambios en la piel debido a vasculitis.



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Los criterios de clasificación de la artritis reumatoidea ACR/EULAR presentan un nuevo enfoque con énfasis en la identificación específica de pacientes con una duración relativamente corta de los síntomas que pueden beneficiarse con la indicación de FARME al comienzo de la enfermedad o participar en ensayos clínicos de nuevos agentes terapéuticos que pueden detener el desarrollo de la enfermedad 79.

Población blanco (¿quienes deberían ser incluidos?): pacientes que:	
1) Tengan al menos una articulación con clínica de sinovitis (tumefacción)**, y	
2) Cuya sinovitis no pueda explicarse por otra enfermedad†.	
Criterios de clasificación (se requiere un puntaje de 6/10 para que el paciente sea clasificado definitivamente con diagnóstico de AR‡)	
a) Articulaciones comprometidas§	Puntaje
1 articulación grande€	0
2 a 10 articulaciones grandes	1
1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)*	2
4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
Más de 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña)**	5
b) Serología (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación)††	
FR – y anti ACPA -	0
FR + a títulos bajos o ACPA + a títulos bajos	2
FR + a títulos altos o ACPA + a títulos altos	3
c) Reactantes de fase aguda (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación)††	
VSG o PCR normal	0
VSG o PCR anormal	1
d) Duración de los síntomas§§	
Menos de seis semanas	0
Seis semanas o más	1

AR: artritis reumatoidea. FR: factor reumatoideo. ACPA: anticuerpos anti péptidos citrulinados, VSG: velocidad de sedimentación globular, o eritrosedimentación. PCR: reacción en cadena de la polimerasa..

*El criterio está orientado a clasificar pacientes nuevos. Los pacientes con patrones erosivos típicos de AR con historia compatible previo a la elaboración de los criterios 2010, deberían ser clasificados como AR.

**Tiene que haber evidencia de sinovitis clínicamente activa (tumefacción) al menos en una articulación, determinada por un evaluador especializado. Todas las articulaciones pueden ser asignadas para este propósito salvo las IFD, las primeras MTF y las primeras CMT, ya que estas suelen estar comprometidas en la artrosis.

†El diagnóstico diferencial varía según el tipo de presentación y podría incluir al lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y gota. Cuando el cuadro no resulte claro se deberá solicitar la consulta a un experto en reumatología.

‡Aun cuando los pacientes con puntaje menor a 6/10 no califican para AR, su estatus puede ser reevaluado y el criterio podría ser cumplido acumulativamente con el tiempo.

§El compromiso articular se refiere a tumefacción o sensibilidad, que podría ser confirmada por imágenes. Las articulaciones interfalángicas distales, primera carpometacarpianas, y primera MTF deben ser excluidas de la valoración. Las articulaciones afectadas se categorizan de acuerdo a la localización y el número de articulaciones comprometidas.

€Articulaciones grandes: hace referencia a hombros, codos, rodillas, caderas, tobillos.

#Articulaciones pequeñas: hace referencia a articulaciones MCF, IFP, segunda a quinta MTF, IF del pulgar y muñecas.

**En esta categoría, al menos el compromiso articular debe ser de una pequeña articulación. Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y articulaciones pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no específicamente listadas (ej.: temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

††Negativo: se refiere a valores expresados en unidades internacionales menores o iguales al límite normal superior establecidos por el laboratorio y la prueba de referencia. Positivos bajos: valores que exceden al límite normal superior hasta tres veces el valor del mismo. Positivos altos: valores que superan en tres o más veces el límite normal superior. Cuando el resultado del factor reumatoideo solo esté disponible como positivo o negativo, un valor positivo deberá ser considerado como positivo bajo.

‡‡Un resultado normal/anormal se determina de acuerdo a los estándares del laboratorio local.

§§La duración de los síntomas hace referencia a lo que el paciente refiere como síntomas de sinovitis (ej.: dolor, tumefacción, sensibilidad).



6.2.2. Diagnóstico diferencial

Muchas causas de sospecha de artritis inflamatoria, pueden definirse mejor con la historia clínica, el patrón clínico y asociaciones frecuentes, sin dejar de lado las ayudas diagnósticas como los exámenes de laboratorio y de imágenes. 80

Artritis	Historia personal	Patrón típico de la articulación involucrada	Articulación afectada	Asociación frecuente
Artritis no diferenciada	F > M	Insidiosos, oligoartritis	IFP, MCP, muñeca, MTP, rodilla, tobillo.	
Artritis reumatoide	F > M 35-50 AÑOS	insidioso, progresivo, simétrico	IFP, MCP, muñeca, MTF, rodilla, tobillo.	Rigidez matutina
Espondiloartropatía	Psoriasis, uretritis o cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvicaEII o historia familiar de psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinalEII	Persistente, asimétrica, oligoarticular	IFD, IFP, rodilla, pies, espina	Psoriasis, pitting en uñas, uveítis, entesitis, dactilitis
Lupus eritematoso sistémico	F > M, jóvenes	Poliarticular, simétrica, usualmente no erosivo	IFP, rodilla	Rash, serositis
Rubeola	Rubeola epidémica y no reciente vacunación, reciente vacunación (2-3 sem)	Oligoartritis o poliartitis simétrica	IFP, MCF, muñeca, rodillas	Rash, fiebre, linfadenopatía
Viral (HBV, HCV)	Factores de riesgo para sufrir hepatitis	Poliartitis aguda	IFP, MCF, muñeca, rodillas, tobillos	ictericia Ictericia
Artritis séptica (no gonococcica)	Pico de incidencia en ancianos Reducción de la inmunidad del huésped de prótesis articular	Aguda, monoarticular, extremadamente dolorosa (puede ser poliarticular)	Rodillas, cadera, hombro, tobillo, muñeca.	Síntomas sistémicos comunes
Gonococo	F > M, jóvenes, sexualmente activos.	Oligoartritis y poliartitis aguda	Tobillo, rodillas	Fiebre, rash, pustulas pústulas, tenosinovitis
Osteoartritis	F > M, hombres con compromiso de rodilla o cadera, aumenta con la edad	Oligoartritis o poliartitis progresiva, asimétrica o simétrica, edema óseo.	IFD, IFP, 1 CMF, rodillas, cadera, MCF, espina	
Gota	Hombres, postmenopáusicas, uso de diuréticos	Aparición repentina, ataques de dolor severo, oligoarticular temprano, poliarticular tardío	MCF, Dedos del pie, tobillos, rodillas	tofo Tofo
Pseudogota	M = F, mayor edad	Opicoarticular o poliarticular crónica, monoarticular aguda	Rodillas, muñecas, dedos, MCF.	Asociado a condiciones: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hiperparatiroidismo
Pollimialgia reumática	M = F, caucásicos, ancianos	Rigidez matutina prolongada	Cadera y hombro, IFP, muñeca, rodilla ocasionalmente	RS3PE
Sarcoidosis	F > M	Aguda simétrica crónica	Rodillas y tobillos	Fiebre, eritema nodoso y linfadenopatía hilar con sarcoidosis sarcoidosis aguda



esclerodermia	F > M	Aguda, ocasionalmente insidioso, simétrica o asimétrica	MCF, IFP, frote y fricción del tendón
---------------	-------	---	---------------------------------------

F, femenino; M, masculino; IFP, interfalángicas proximales; IFD, interfalángicas distales; MCF, metacarpofalángicas; MTF, metatarsofalángicas; EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

FACTOR REUMATOIDE (FR)

Este examen es posiblemente uno de los más antiguos en el diagnóstico reumatológico. Se basa en la detección de inmunoglobulina, generalmente de tipo IgM dirigidos contra fragmento Fc de la IgG. Se han descrito también factor reumatoide IgA e IgG cuyo rol diagnóstico no es claro. Las técnicas mediante las cuales se realiza han ido evolucionando con el tiempo y hoy día se realizan mediante técnicas de ELISA cuantitativas o mediante técnicas de precipitación, las cuales se expresan como dilución (títulos de dilución). El FR tiene una sensibilidad en enfermedad establecida del orden de 70% y en enfermedad precoz del orden de 50%.⁸¹ El gran problema del FR en el diagnóstico de AR es que existen un número importante de situaciones en las cuales puede haber un falso positivo.⁸²

Disease Frequency,	%
Artritis	
Artritis reumatoide	70-90
Artritis idiopática juvenil	5
artritis psoriásica	<15
Artritis reactiva	5
Otras enfermedades del tejido conectivo	
Sd. de Sjögren primario	75-95
Enfermedad mixta del tejido conectivo	50-60
Lupus eritematosos sistémico	15-35
Esclerosis sistémica	20-30
Dermato-/polimiositis	20
Vasculitis sistémica	5-20
Enfermedades infecciosas	
Infecciones bacterianas	
endocarditis sub aguda bacteriana	40
infección por Chlamydia pneumoniae	40
infección Klebsiella pneumoniae	
Sífilis primaria-terciaria	8-37
Tuberculosis	15
Infecciones Virales	
Coxsackie B virus	15
Dengue virus	10
EBV and CMV	20
Hepatitis A, B and C virus	25
HCV	40-76
Herpes virus	10-15
HIV	10-20
Sarampión	8-15
Parvovirus	10
Rubeola	15
Parásitos	
Chagas	15-25
Malaria	15-18
Onchocerciasis	10
Toxoplasmosis	10-12
Personas saludables de 50 años	5
Personas saludables de 70 años	10-25

Francesca Ingegno, Roberto Castelli, and Roberta Guattierotti, Rheumatoid Factors: Clinical Applications, Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 35 (2013), Issue 4, Pages 727-734.



En consecuencia, el valor diagnóstico de un FR es bajo y requiere de la sospecha clínica, examen físico e historia clínica para poder hacer el diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico de AR, el FR no tiene un rol importante en el seguimiento de la enfermedad y no hay buenas razones para solicitar este examen más allá de establecer el diagnóstico. En otra enfermedad en que frecuentemente se ve elevado el FR, como es el síndrome de Sjögren, una caída en los títulos de FR puede ser un aviso de la aparición de una enfermedad linfoproliferativa en este contexto.⁸¹

ANTICUERPOS ANTI PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO (CCP)⁸¹

Los anticuerpos anti-CCP son un marcador altamente específico para AR en varios grupos de pacientes diversos. Esta especificidad se extiende a pacientes con enfermedad temprana, en quienes el diagnóstico oportuno es más necesario. La baja sensibilidad de la prueba (40–50% en la mayoría de las cohortes publicadas) indica que una prueba negativa de anticuerpos anti-CCP no excluye enfermedad, pero su alta especificidad significa que un resultado positivo aumenta notablemente la probabilidad de que el paciente tenga AR. Anti-CCP; los anticuerpos también identifican un subconjunto de pacientes que probablemente que tenga una actividad sustancial de la en el curso de su enfermedad, acumular más daño, y quién probablemente se beneficiará la mayoría de los primeros tratamientos agresivos. Un significativo número de estos pacientes no tienen FR, y de lo contrario no se esperaba para desarrollar enfermedad agresiva severa. Anti-CCP los anticuerpos tienden a permanecer estables o disminuyen ligeramente con tratamiento, y no se han encontrado con frecuencia en artritis no inflamatoria o enfermedades artríticas La presencia de anticuerpos anti-CCP en suero años antes del inicio de la AR sugiere la posibilidad de detección preclínica, y puede proporcionar información sobre eventos tempranos en la patogénesis de la enfermedad.⁸³

La sensibilidad del examen es de 60 a 70% en etapa temprana, aumentando a 60 a 80% en pacientes con la enfermedad establecida y con una especificidad de 80 a 95%.

Una observación muy interesante es que la presencia de ambos test positivos, FR y anti-CCP tiene un valor positivo predictivo de casi 100%, por lo que su valor en el diagnóstico es muy importante y según algunos autores la presencia de ambos marcadores podría ocurrir antes que la aparición clínica de la enfermedad, lo que abriría la oportunidad potencial de tratar la enfermedad antes de su aparición clínica.⁸¹

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ⁸¹

Estos anticuerpos se detectan normalmente usando inmunofluorescencia indirecta. Pretenden identificar la presencia en suero del paciente de anticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo de células. Actualmente las células en uso son de una línea denominada Hep-2. Utilizando estas células y la técnica de IFI se pueden definir varios patrones o tipos de fluorescencia y se puede determinar la concentración de éstos mediante diluciones progresivas.

Los patrones mejor reconocidos, aunque existen muchos cuyas asociaciones con enfermedades no es muy clara o poco conocida, son:

Homogéneo: Que es el más inespecífico, pero el más común de observar.

Periférico: Es infrecuente, pero su presencia debe orientar fuertemente a un lupus eritematoso sistémico.



Moteado: El cual orienta a la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas no DNA del núcleo, y asociado muchas veces con la presencia de otros anticuerpos denominados anticuerpos contra antígeno extractables nucleares o ENA. Se pueden observar en muchas condiciones pero su asociación más habitual es con lupus o síndrome de Sjögren.

Nucleolar: Es infrecuente y su presencia orienta a cuadros como las polidermatomiositis.

Adicionalmente se pueden identificar patrón anticentrómero, el cual es característico de la esclerodermia limitada o enfermedad de CREST.

Este examen tiene la ventaja de tener un bajo costo, pero la desventaja de depender del observador y de la poca especificidad. En títulos bajos hasta un 30% de población sana puede tener un falso positivo de estos exámenes. Mientras mayor es el título, se gana especificidad en el sentido que la presencia de una enfermedad autoinmune es más probable. Con la excepción de los anticuerpos anticentrómero y el patrón periférico, la asociación con enfermedades específicas no es muy buena, y pueden verse en tiroiditis autoinmune, enfermedades hepáticas, uso de medicamentos, infecciones, fibromialgia, etc. En consecuencia la presencia de estos anticuerpos, especialmente cuando los títulos son menores a 1/80 debe interpretarse con precaución y tener presente la alta tasa de falsos positivos.

ANTICUERPOS ANTI ANTÍGENOS EXTRACTABLES NUCLEARES (ENA) ⁸¹

Estos anticuerpos se detectan actualmente por una técnica de ELISA, y permite identificar los siguientes antígenos:

- Anti DNA ds, asociado a Lupus
- Anti Ro, asociado a Sjögren y Lupus
- Anti La asociado a Sjögren y Lupus
- Anti Sm muy específico de Lupus
- Anti RNP marcador de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
- Anti SCL-70 se asocia fuertemente con esclerodermia difusa.
- Anti Jo-1, asociado a una variante de las dermatomiositis denominado síndrome antisintetasa.

La presencia de estos anticuerpos tiene mayor valor diagnóstico que los ANA, ya que la presencia de falsos positivos es mucho más rara.

ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA) ⁸¹

Estos anticuerpos se determinaron inicialmente en relación a vasculitis sistémica tipo Granulomatosis de Wegener o poliangeitis microscópica.

Se pueden determinar por medio de IFI, técnica que permite identificar dos patrones de fluorescencia, un patrón perinuclear, denominado consecuentemente ANCAp y uno citoplasmático denominado ANCAc.

Ambos patrones reflejan la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos: el ANCAc contra una serin proteasa de los gránulos primarios de los neutrófilos, denominada serin proteasa 3, y en consecuencia este anticuerpo se conoce como anti PR3 y el ANCAp dirigido contra una pleyada de proteínas intracitoplasmáticas residentes de los gránulos de los neutrófilos. El ANCAp asociado a vasculitis se dirige contra la mielperoxidasa y se le conoce como anti MPO. Sin embargo otros antígenos



también pueden dar el aspecto de ANCAp o de una fluorescencia mixta denominado ANCA atípico, el cual se asocia entre otras con enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente la colitis ulcerosa. Los antígenos asociados son cathepsina G, lactoferrina, elastasa y BPI.

Estos anticuerpos particularmente el ANCAp tiene una especificidad baja y aparecen positivos en numerosas situaciones, no solo en vasculitis. Estos anticuerpos se pueden detectar no solo mediante IFI sino también por ELISA, lo que permite identificar antígenos específicos, lo que evidentemente aumenta el rol diagnóstico del examen. La técnica de IFI es muy difícil de interpretar y requiere un observador entrenado. Este hecho, sumado a la sobreposición que se ha descrito entre el patrón de fluorescencia y los diversos antígenos, es que se sugiere que un ANCA positivo por IFI deba ser evaluado siempre con un ANCA por ELISA, de esta forma se puede tener mayor certeza que existen anticuerpos dirigidos contra los antígenos esperados en estos cuadros clínicos. Los cuadros asociados a ANCA PR3 y MPO son principalmente vasculitis sistémica del tipo de Granulomatosis de Wegener (PR3), poliangeitis microscópica (MPO), glomerulonefritis rápidamente progresiva (MPO) y menos común en Churg-Strauss y muy raro en poliarteritis nodosa clásica. Debe tenerse presente que dado que en estas enfermedades en especial en relación con GW de tipo localizado, la sensibilidad de los ANCA es mala, no superando el 50%, por lo tanto la ausencia de ANCA no descarta el diagnóstico. Por otro lado un cuadro sistémico con compromiso renal y ANCA negativo debe hacer sospechar otra etiología.

El rol del seguimiento de estos anticuerpos ha sido materia de controversia a lo largo del tiempo. En algunos pacientes es evidente que los títulos de los ANCA siguen la actividad clínica de la enfermedad y el aumento de éstos es seguido por un rebrote de la enfermedad. Para algunos el aumento de título de estos anticuerpos debiera llevar a un cambio de conducta terapéutica, sin embargo sobre este punto no hay un acuerdo universal, y parece más prudente la sugerencia de un control más cercano en aquellos individuos en los cuales se identifica un aumento de los títulos de los anticuerpos.

ANÁLISIS DE LÍQUIDO ARTICULAR

El análisis del líquido articular o sinovial es un examen sencillo y barato y una herramienta fundamental en el estudio de las artritis ya que es un apoyo en el diagnóstico de las artritis inflamatorias e indispensable en el diagnóstico de las artritis por cristales y artritis séptica. En la evaluación del líquido sinovial hay tres etapas:

1. Evaluación de características físicas:

a. Color: incoloro, amarillo, hemático / rojizo, purulento, blanco / quiloso, gris, etc. Incoloro: líquido sinovial normal, hidrartrosis Amarillos: líquidos inflamatorios y no inflamatorios (distintas intensidades) Purulentos: artritis séptica Hemáticos: hemofilias, trauma, sinovitis villonodular

b. Turbidez: se considera turbio si no permite leer a través, a mayor celularidad mayor turbidez.



c. Viscosidad: se describe viscosidad normal si la filancia es mayor a 3 cm al dejar caer una gota del líquido desde una jeringa. El líquido sinovial normal es viscoso; esta propiedad se pierde en los líquidos inflamatorios.

2. Evaluación microscópica:

a. Análisis al fresco: permite la búsqueda de cristales y de células con inclusiones (gránulos citoplasmáticos grandes observables en AR, artritis por cristales y artritis séptica).

b. Mediante el uso de luz polarizada se facilita la búsqueda de cristales birrefringentes. La luz polarizada se obtiene al agregar a la óptica tradicional lentes especiales (polarizador y analizador). La birrefringencia consiste en el brillo de los cristales en un fondo oscuro; los cristales tienen colores característicos según la orientación de su eje mayor en relación al polarizador cuando son observados en un fondo color magenta. Birrefringencia negativa: el cristal es amarillo cuando el eje largo se encuentra paralelo al polarizador del microscopio y azul cuando es perpendicular. Birrefringencia positiva: amarillo al estar perpendicular y azul al estar paralelo (eje largo del cristal). Cristales de urato monosódico: Forma: agujas, generalmente largas, que pueden atravesar los leucocitos Birrefringencia: negativa intensa Cristales de pirofosfato de calcio: Forma: pequeños, pleomórficos aunque generalmente romboidales Birrefringencia: débilmente positiva Se describe también la ubicación de los cristales: intra o extracelulares. En general, durante una crisis debieran observarse cristales intracelulares.

c. Recuento celular de leucocitos. Se expresa en leucocitos por microlitro. Se debe realizar también un recuento diferencial de mononucleares y polimorfonucleares. El recuento permite diferenciar líquidos "inflamatorios" de aquellos "no inflamatorios". Se consideran líquidos inflamatorios aquellos con un recuento celular mayor a 2000 leucocitos por microlitro.

3. Gram y cultivo:

necesario para el estudio bacteriológico en artritis séptica. Se deben solicitar los exámenes correspondientes según la sospecha clínica (TBC, artritis gonocócica, etc.). El análisis químico del líquido sinovial, por ejemplo, la determinación de glucosa o proteínas no es de utilidad clínica y por lo tanto no se realiza de rutina. 85

Características del líquido sinovial				
Tipo de líquido	Normal	Mecánico	Inflamatorio	Infeccioso
Aspecto macroscópico	Transparente incoloro	Claro transparente amarillo	Turbio opaco amarillento	Purulento Opaco Amarillo-verdoso
Filancia *	+++	++	+	Variable
Celularidad (cel/ml)	< 200	200 - 2000	2000-50 000	>50 000
Neutrófilos	< 25 %	< 25 %	> 50 %	
Glucosa	Normal	Normal	↓	↓↓
Proteínas	Normal	Normal	↑	↑↑
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	positivo

* La filancia se determina colocando una gota de líquido sinovial entre los dedos índice y pulgar de la mano enguatada. Se separan los dedos y se mide la longitud del hilo de líquido sinovial que une los dos dedos; si es mayor de 1 cm es filante, la filancia se define como inversamente proporcional a la celularidad.



Otros exámenes complementarios:

Hematología: hemograma completo,

Bioquímico: perfil hepático, perfil renal, CPK total, DHL, aldolasa, ácido úrico, glucosa.

Serología viral: Parvovirus B19, CMV, VEB, VIH, VHB y VHC.

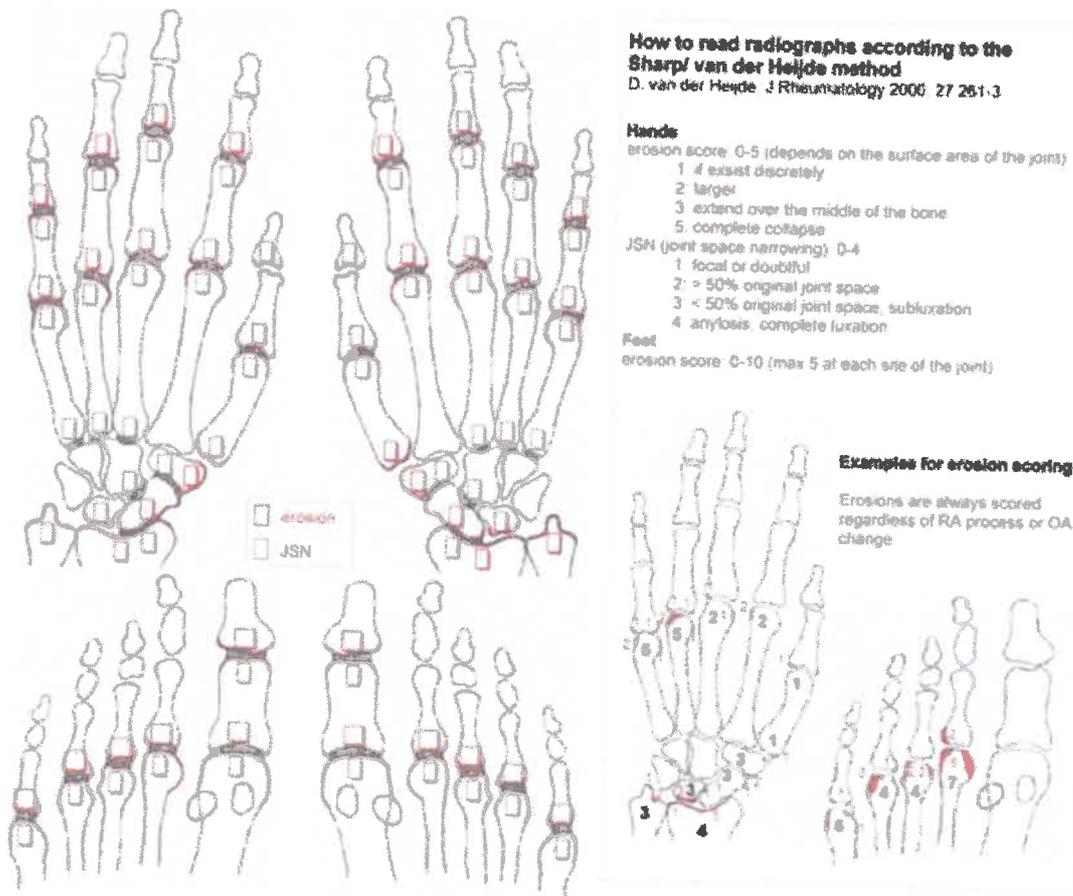
Inmunología: VSG, PCR.

6.3.2. De Imágenes

Rayos x:

El daño radiológico ocurre tempranamente en el curso de la artritis reumatoide, con la mayoría de los pacientes se muestran erosiones en el primer a segundo año de la enfermedad. Los estudios de artritis reumatoide temprana muestran que las articulaciones de pie se erosionan antes.

El concepto de evaluación radiográfica como el estándar de oro en el resultado de la AR ha sido cuestionado por varios motivos, incluido el tiempo de retraso entre los cambios patológicos y la presentación radiográfica. ⁸⁶



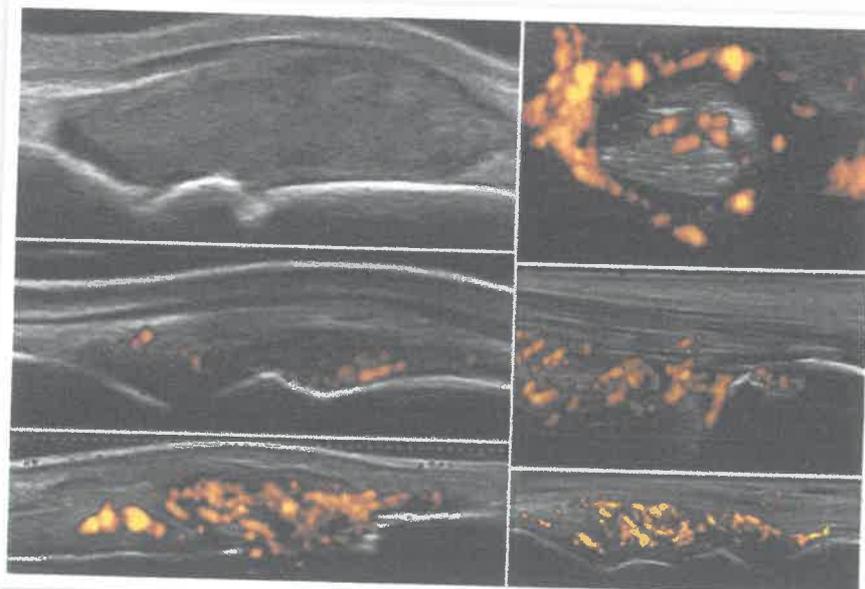
Ecografía (ultrasonografía- US):

Durante las últimas décadas se han implementado métodos adicionales a la radiografía convencional (RxC) para el diagnóstico y la detección de alteraciones en la AR. Dentro de estos métodos se ha ampliado el estudio y uso del US o ecografía músculoesquelética y articular, por medio del perfeccionamiento de las técnicas para su realización y la validación a través de los diferentes estudios. ⁸⁷

Generalidades US en AR El uso del US por parte de reumatólogos y otros médicos que trabajan en el campo de las enfermedades músculoesqueléticas, viene en aumento en los últimos años.⁸⁸ Se ha considerado que esta técnica es una herramienta complementaria para mejorar la exactitud diagnóstica por parte del clínico, así como la toma de decisiones. A la vez ha permitido ampliar el conocimiento de los investigadores sobre la fisiopatología de las enfermedades articulares. ⁸⁹

Algunas de las principales indicaciones del uso del US en AR son: abordaje de la patología inflamatoria articular, estudio de las alteraciones de tendones, bursas, ligamentos y músculos, estudio de líquido sinovial a través de procedimientos guiados ultrasonográficamente, aplicación de medicamentos guiados por ecografía, evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad, monitoreo de la progresión de la enfermedad y abordaje de las áreas articulares por medio de la ecografía, principalmente la mano, muñeca, rodilla y tobillo.⁸⁹

El diagnóstico de sinovitis se realiza usualmente por medio del examen físico, sin embargo, algunas veces pueden existir casos dudosos, especialmente cuando la sinovitis está empezando, o compromete áreas difíciles de evaluar clínicamente como la cadera, hombro, o el pie. El US puede distinguir entre artritis o tenosinovitis de una articulación con efusión, así como alteraciones causadas por una alteración mecánica, a la vez puede visualizar cambios estructurales en la membrana sinovial .⁹⁰



Tomado de : CamilleRoux^aFrédériqueGandjbakhch^bAudreyPierreisnard^bMarionCouderc^cCédricLukas^dRacha, Optimization of ultrasonographic examination for the diagnosis of erosive Rheumatoid Arthritis in comparison to erosive hand Osteoarthritis, *European Journal of Radiology* Volume 118, September 2019, Pages 10-18

LESIONES ELEMENTALES



Sinovitis. El diagnóstico de sinovitis se realiza usualmente por medio del examen físico, sin embargo, algunas veces pueden existir casos dudosos, especialmente cuando la sinovitis está empezando, o compromete áreas difíciles de evaluar clínicamente como la cadera, hombro, o el pie. El US puede distinguir entre artritis o tenosinovitis de una articulación con efusión, así como alteraciones causadas por una alteración mecánica, a la vez puede visualizar cambios estructurales en la membrana sinovial.⁹⁰

Líquido articular. El US es extremadamente sensible en la detección de líquido articular, aún en articulaciones de pequeño tamaño. El líquido simple se visualiza como un área anecoica sin ecos interiores, ocasionalmente puede ser difícil diferenciarlo del cartilago subyacente, el cual es también anecoico, pero en la mayoría de los casos, se puede apreciar una delgada interface entre el cartilago y el líquido. Cuando el fluido contiene material proteináceo, exudados fibrinosos, depósitos de cristales o detritus, se aprecia una imagen más compleja del líquido.⁹¹

Erosiones. Las erosiones óseas son definidas como pérdida de la continuidad cortical y son uno de los indicadores pronósticos más importantes en la AR. Varios autores han descrito la habilidad del ultrasonido para detectar erosiones.⁹¹

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Resonancia magnética: ⁸⁷

Por medio de la RNM se pueden detectar diferentes alteraciones en AR, entre ellas:

Sinovitis. La sinovitis es definida como un área en el compartimiento sinovial que muestra un realce mayor que lo normal después de la inyección de Gd (Gadolinio) mostrando un mayor grosor que la sinovial normal ^{92,93} y se correlaciona con la inflamación activa que se observa histológicamente. ⁹⁴ Esta sustancia se acumula en áreas de inflamación y puede mejorar en detectar el proceso inflamatorio y su diferenciación con líquido intrarticular. Aunque en imágenes de resonancia, la membrana sinovial normal no es visible, en la artritis reumatoide (AR) permite discriminar entre efusión, pannus hipervascular y pannus fibroso.⁹⁵

Erosiones óseas. Para evitar sobrestimación, el uso estricto de su definición es esencial. La erosión ósea por resonancia se define como una lesión marginada de localización yuxtaarticular con una típica intensidad de señal en las diferentes secuencias, visible en dos planos con ruptura de la cortical, la cual se debe observar al menos en un plano. ⁹⁶ Las erosiones también se reconocen porque reemplazan la médula grasa ⁹⁷ y se diferencian de un quiste lleno de líquido porque la erosión toma el contraste. Se ha demostrado que la resonancia es superior para identificar cambios erosivos antes que los estudios radiográficos convencionales los detecte en pacientes con artritis temprana. ⁹⁸⁻¹⁰²

Edema medular óseo. Este fenómeno es reversible, generalmente se refiere a edema óseo u osteítis, puede verse solo o alrededor de una erosión ósea. Frecuentemente se detectan los signos de aumento del contenido de agua en el compartimiento medular.

103

El edema óseo ha mostrado estar asociado a lesión erosiva y se considera que es precursor de la erosión y está relacionado con el grado de sinovitis. La efectiva supresión de sinovitis puede reversar estos cambios pre-erosivos y, posteriormente, los subsecuentes daños estructurales. ¹⁰⁹



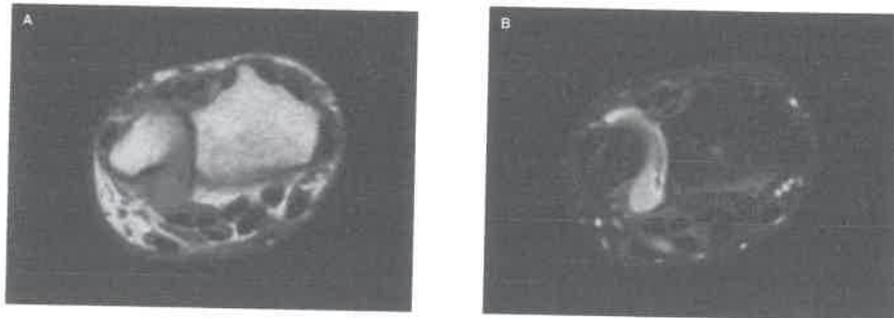
Cartilago. La imagen del cartilago es más específica que la visualización radiográfica del espacio articular. Aunque la evaluación óptima de pequeñas articulaciones no se ha establecido.

TABLA 1. Definición, secuencias básicas, planos, áreas anatómicas y puntuación del sistema RAMRIS propuesta por el grupo de trabajo OMERACT*

	Definición	Secuencias/plano	Áreas anatómicas	Puntuación/total
Sinovitis	Área del compartimento sinovial que muestra hiperseñal tras gadolinio	T1 antes y después de contraste/axial	2.º-5.º MCF, radiocubital distal, radiocarpiana, intercarpiana	Puntuación: 0 a 3, tercios del volumen máximo estimado de sinovial que capta contraste. Total: 0-21
Edema óseo	Lesión del hueso trabecular mal delimitada que muestra hiperseñal en T2 con supresión grasa/STIR y/o hiposeñal en T1	T2 con supresión grasa o STIR/coronal	Cabezas de 2.º-5.º MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1.º al 5.º MCP, radio y cúbito distal ^a	Puntuación: 0-3. 0: sin edema óseo; 1: edema que ocupa un 1-33% del volumen óseo; 2: edema que ocupa 34-66% del hueso; 3: edema que ocupa un 67-100% del hueso. Total: 0-69
Erosión	Lesión bien delimitada de localización yuxtarticular que muestra una pérdida de la hiposeñal normal de la cortical y de la hiperseñal del hueso trabecular en T1 visible en 2 planos con interrupción de la cortical visible en al menos 1 plano	T1 ^b /axial y coronal	Cabezas de 2.º-5.º MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1.º-5.º MCP, radio y cubito distal ^a	Puntuación: 0-10 (% de volumen que ocupa la erosión en el hueso). 0: sin erosión; 1: erosión que ocupa el 1-10% del hueso; 2: erosión que ocupa el 11-20% del hueso. Total: 0-230

*En el caso de los huesos largos, se mide desde la superficie articular hasta 1 cm en profundidad; los huesos del carpo se evalúan en su totalidad.

^aLa administración de contraste con gadolinio permite evaluar la actividad de la erosión por la presencia del pannus inflamatorio.
MCF: metacarpofalángicas; MCP: metacarpianos; 1F: primera falange.



Resonancia magnética de la mano, plano axial, secuencia T1 antes y después de administrar contraste paramagnético con gadolinio. A: hipertrofia sinovial de la articulación radiocubital distal. B: sinovitis activa en la articulación radiocubital distal.

Tomado de: M. Pilar Lisbona, Joan Maymó y Jordi Carbonell Resonancia magnética de la mano en la artritis reumatoide. Revisión de la metodología y la utilidad en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico, Reumatol Clin. 2007;3(3):126-36

Gammagrafia

La gammagrafía ósea es un método de diagnóstico por imagen que se utiliza en algunos casos para diagnosticar una fractura, en particular si otras pruebas, como la radiografía simple y la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), no la han descubierto. La gammagrafía ósea implica utilizar una sustancia radiactiva (tecnecio 99 marcado con pirofosfato) que es absorbida por cualquier hueso que esté en proceso de cicatrización. Este procedimiento también se utiliza cuando se sospecha infección en el hueso o un tumor que se ha extendido desde un cáncer que se encuentra en cualquier otra parte del organismo. Aunque la gammagrafía ósea puede detectar problemas óseos, no es capaz de diferenciar entre una fractura, un tumor o una infección. La sustancia radiactiva se administra por vía intravenosa y se detecta mediante

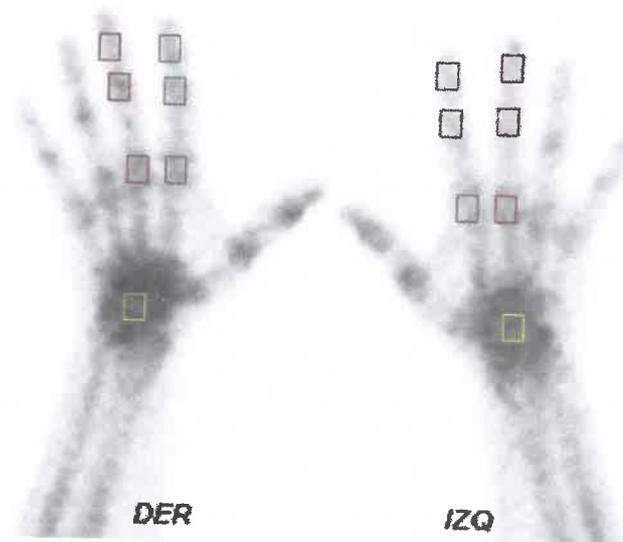
un dispositivo que explora el hueso y crea una imagen de este que puede ser observada en una pantalla de computadora.

La presencia de inflamación sinovial se demuestra gammagráficamente como un aumento de la captación en la fase vascular. En la fase tardía se puede observar un aumento de la captación intensa en las zonas afectadas, aunque el patrón es inespecífico, ya que se puede observar en otras patologías como la artritis gotosa, la espondilitis anquilosante, la poliartritis seronegativa y la osteoartropatía hipertrófica, entre otras ¹⁰⁵, por lo que los hallazgos deben ser valorados en el contexto clínico del paciente.

De todos modos, la presencia de patología simétrica con actividad periférica articular mayor que la actividad axial, afectación uniforme de la muñeca y articulaciones proximales de las extremidades inferiores y pies y la presencia de las típicas deformaciones articulares la hacen sugestiva de artritis reumatoide. ¹⁰⁶

La gammagrafía ósea muestra alteraciones previamente a la clínica y a la radiología ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷, de forma que una gammagrafía negativa excluye la presencia de artritis en un paciente con polialtralgias persistentes. ¹⁰⁸

En el estudio de la AR también se ha utilizado la gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con In-111 o Tc-99m. Durante la fase aguda de la sinovitis, los leucocitos se acumulan en la membrana y el líquido sinovial. El número de leucocitos que se fijan a la membrana es directamente proporcional al grado de inflamación ¹⁰⁹. Éste es un trastorno específico de la AR y no tan sólo una alteración del flujo vascular ¹¹⁰.



Rev Colomb Reumatol. 2017;24:25-31

Áreas de interés. Gammagrafía ósea de manos; en cuadros verdes, áreas de interés sobre las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángica del segundo dedo; en cuadros rojos, áreas de interés sobre las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángica del tercer dedo; en cuadros amarillos, áreas de interés sobre el carpo.

Tomado de: Luz Kelly Anzola Fuentes⁴, Gerardo Horacio Cortés Germán, Semi-quantitative analysis of scintigraphic findings in the hands of adults without osteoarticular disease, revista Colombiana de reumatología.



Tomografía computarizada (TC)

La tomografía computarizada ofrece mucho más detalle que las radiografías convencionales y pueden llevarse a cabo para comprobar la extensión y localización exacta de una lesión. Estas pruebas también se pueden emplear para detectar fracturas que no son evidentes en las radiografías.

Una TC es útil si la RMN no es recomendable en el caso en cuestión o no está disponible. La TC expone al sujeto a radiaciones ionizantes. La TC suele ser la mejor opción para obtener imágenes óseas. Sin embargo, para obtener imágenes de algunas anomalías, como pequeñas fracturas de cadera y pelvis, la RMN es preferible a la TC. La cantidad de tiempo que se emplea para llevar a cabo una TC es mucho menor que para la RMN. La RMN es más cara que la TC y, salvo cuando se realiza en aparatos abiertos, muchas personas sienten claustrofobia dentro del aparato de RMN.

PET (TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES)

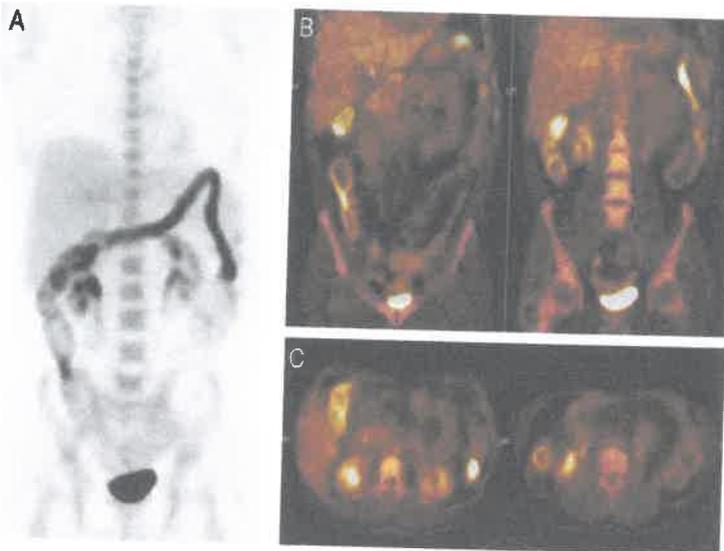
La aportación de la imagen molecular con 18F-FDG PET es la que proporciona una información directa de los cambios metabólicos precoces que ocurren en la sinovial, valorando el grado de inflamación y permitiendo además el estudio de todas las articulaciones del cuerpo en una única exploración. El hallazgo más característico es un incremento de captación en el espacio articular o en la sinovial engrosada que puede extenderse a las vainas tendinosas.

En 1995 se publica el primer estudio sobre la utilización de la 18F-FDG PET en la artritis reumatoide donde se demostraba un incremento de captación en las articulaciones inflamadas paralelamente al volumen sinovial estimado con RM¹¹¹. En otro estudio en el que se evaluaron 366 articulaciones de 21 pacientes con artritis reumatoide activa se constató que la 18FFDG era útil para establecer la actividad metabólica sinovial y se observó que la mayor intensidad de captación se correspondía con una mayor severidad clínica, analítica y ecográfica, siendo la PET positiva en el 63% de las articulaciones estudiadas y la ecografía en el 56%¹¹². Además, se ha observado que la 18F-FDG muestra más articulaciones inflamadas que las objetivadas por la clínica y la gammagrafía ósea, pudiendo detectar la afectación de la articulación atlanto-axoidea (que frecuentemente cursa de forma asintomática y es una fase precoz de sinovitis subclínica previa a la subluxación de la misma) hasta en un 28% de los pacientes¹¹³.

Un aspecto importante en el que la utilidad de la 18F-FDG se plantea como prometedora es en la monitorización de la respuesta al tratamiento para su optimización e individualización, lo que adquiere especial relevancia en el caso de los nuevos tratamientos biológicos. Ya en los trabajos iniciales se constató una disminución en la captación de 18F-FDG tras el tratamiento con prednisona y metotrexato¹¹¹.

En estudios más recientes, se ha informado de una correlación entre la disminución en la intensidad de captación articular de 18F-FDG y el grado de actividad clínica tras 2 semanas de tratamiento con infliximab (un nuevo agente bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa)¹¹⁴ y tras 2 y 4 semanas de terapia combinada oral con metotrexato, sulfasalacina e hidroxicloroquina¹¹⁵, pudiendo ser un predictor precoz de la eficacia del tratamiento y la evolución clínica.





Varón de 39 años con brote agudo de enfermedad de Crohn. En la ^{18}F -FDG PET/TC (A: imagen de proyección de máxima intensidad, cortes coronales, C: cortes axiales) se observó un incremento de captación de ^{18}F -FDG en la pared del colon ascendente (que mostraba áreas de dilatación y engrosamiento y otras zonas de estenosis), colon transverso y gran parte del colon descendente, cuya porción distal también presentaba dilatación. La afectación demostrada por PET/TC fue más extensa que la conocida por la endoscopia.¹¹⁶

Modificado de: I. Martínez-Rodríguez + y J.M. Carril, Actualización del uso de radiotrazadores PET en patología inflamatoria, Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013;32(6):378-386.

Densitometría ósea (DMO)

El advenimiento de la densitometría ósea (DMO) significó un avance extraordinario para el estudio de la OP, pero únicamente informa acerca de la densidad mineral ósea, la resistencia del hueso (que representa la integridad de la densidad ósea) y la cantidad de hueso.¹¹⁷ La absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) permite valorar diferentes regiones particularmente, la columna lumbar y cadera, cuantificar la densidad mineral ósea, valorar el riesgo de fractura y tomar decisiones en relación con el tratamiento.¹¹⁸

Su valoración incluye dos tipos de puntaje: el score T compara la densidad mineral ósea con la de un adulto joven de 23 a 30 años de edad; el resultado se expresa en desviaciones estándar; el score Z es similar al concepto del valor T, pero se emplea el promedio de la DMO y la desviación estándar; se establece con personas de la misma edad y género.

Marcadores de formación ósea: osteocalcina en suero, fosfatasa alcalina total en suero, fosfatasa alcalina ósea en suero, propéptido N-terminal del procolágeno, propéptido carboxiterminal del procolágeno.

Osteoporosis		Osteopenia		Normal		
-3	-2.5	-2.4	-1.1	-1.0	0	+2

Adaptado de: Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. Perspective: the diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9 (8): 1137-1141.⁵²

Modificado de: Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1137-1141.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Deben ser realizadas en todos los niveles de atención:

- Educar al paciente para que adquiera estilos de vida y hábitos saludables:
 - Mantener un peso y talla adecuados.
 - Educar al paciente en medidas de autocuidados.
 - Terapia ocupacional, utilizando las ortesis cuando sean necesario.
- Derivar al paciente con los siguientes criterios al segundo o tercer nivel de atención (especialista)

Presencia durante > 4 semanas de:
1. Tumefacción en dos o más articulaciones (compresión lateral de metacarpofalángicas o metatarsfalángicas)
2. Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas y/o carpos
3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración

Criterios de derivación específicos de la AR según Emery
1. Tumefacción en tres o más articulaciones
2. Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas
3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración

- Una vez realizado el diagnóstico de artritis reumatoide, el paciente deberá ser evaluado íntegramente, por aparatos y sistemas, solicitando los exámenes correspondientes para tal fin, así mismo en el contexto del paciente que será inmunosuprimido con el uso de FARMES y CORTICOIDES también se recomienda su deslocalización:
 - Perfil hepático:
 - TGO,
 - TGP,
 - GGT,
 - FAL,
 - Proteínas Totales y fraccionadas
 - Perfil renal:
 - Examen completo de orina
 - Urea
 - Creatinina
 - Perfil lipídico:
 - Triglicéridos
 - Colesterol total y fraccionado
 - Perfil tiroideo:
 - TSH
 - T4 libre



- Inmunología:
 - Anti Ccp (Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado)
 - ANA (anticuerpos antinucleares)
 - FR (factor reumatoide)

- Serología:
 - HIV
 - Marcadores para hepatitis viral (B y C)

- Otros:
 - PPD (derivado proteico purificado)
 - Quantiferon Gold
 - Bk de esputo
 - Parasitológico seriado
 - Aglutinaciones en tubo para Brucella
 - Calcio sérico

- Evaluaciones multidisciplinarias:
 La artritis reumatoide as ser considerada un enfermedad inflamatoria sistemas deberá de ser evaluada y tratada como una enfermedad sistémica, recibiendo evaluaciones dependiendo del daño a evaluar.
 Deberán ser evaluados por
 - Neurología
 - oftalmología
 - Neumología
 - Cardiología
 - Gastroenterología
 - Nefrología
 - Endocrinología
 - Traumatología
 - Ginecología

 - Nutrición
 - Psicología
 - Terapia física

6.4.2. Terapéutica:

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

- a) Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)¹¹⁹
 - Paracetamol 500 – 1000 mg cada 8 hr
 - Meloxicam 15 mg por día



Tabla 1. Tratamiento de la artritis reumatoide con AINE

Fármacos	Dosis habitual	Dosis máxima (mg)
Diclofenaco	75 mg 2 veces día o 50 mg 3 veces día	150
Fenoprofeno	300-600 mg 4 veces día	3.200
Flurbiprofeno	100 mg 2 o 3 veces día	300
Ibuprofeno	400-800 mg 4 veces día	3.200
Indometacina	25 mg 3-4 veces día o 75 mg 2 veces d*	200
Ketoprofeno	50-75 mg 4 veces día o 200 mg 1 vez d*	300
Meclofenamato	50 mg 3-4 veces día	300
Nabumetona	1.000-2.000 mg/día en una o dos dosis	2.000
Naproxeno	250-750 mg 2 veces día	1.250
Oxaprocín	1.200 mg 1 vez día	1.200
Piroxicam	20 mg 1 vez día 150-200 mg 2 veces día	20
Sulindaco	150-200 mg 2 veces día	400
Tolmetin	400 mg 3 veces día	1.600

*Formas de liberación retardada

b) Opioides débiles: 120

- Tramadol 50 mg

Dependiendo de la gravedad, pocos estudios lo sustentan por la presencia de eventos adversos.

c) Inhibidores selectivos de la COX2¹²¹

- Celecoxib 200 – 400 mg una vez por día
- Etoricoxib 60 - 120 mg una vez por día

Los Coxib mostraron actividad antiinflamatoria y analgésica sostenida similar al diclofenaco, con una menor frecuencia de ulceración gastrointestinal superior o eventos adversos gastrointestinales, y la tolerabilidad fue mejor.

La dosis de cada uno se debe regir a la mejoría clínica del dolor y la inflamación.

d) Corticoides ¹²²

- Prednisona 5 a 10 mg por día.

Se pueden utilizar cualquiera de sus equivalentes endovenosos u orales dependiendo de la situación, y teniendo en cuenta el ritmo circadiano.

	Potencia antiinflamatoria y glucocorticoide	Equivalencias (en mg)
Hidrocortisona	1	20
Cortisona	0.8	25
Prednisolona	4	5
Prednisona	4	5
Metilprednisolona	5	4
Triamcinolona	5	4
Parametasona	10	2
Fluprednisolona	10	2
Dexametasona	30	0.75
Betametasona	35	0.60



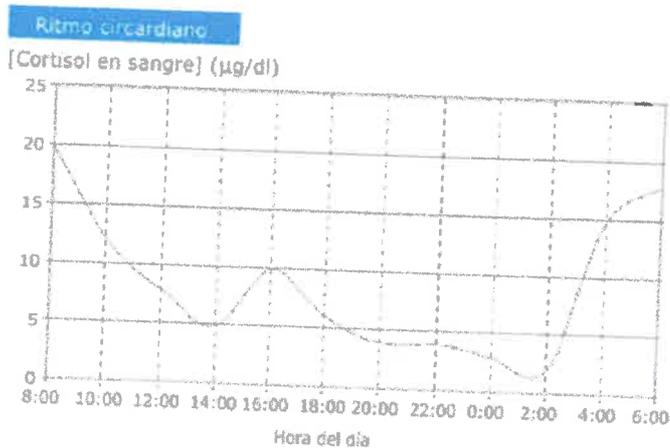


Fig. Ritmo circadiano del cortisol. (OJO: quitar Ritmo circadiano de la parte superior de la figura, y colocar allí -encima de eje vertical- el texto que aparece en un recuadro a la izquierda. Quitar los dos recuadros que aparecen, pero dejar los textos que contienen).

Para su uso sistémico, existen varias formulaciones disponibles. La más usada es la prednisona por su buena eficacia y bajo costo. Por terminología, su dosificación se divide en:¹²³

- Baja dosis:* 7,5mg o menos al día.
- Dosis media:* 7,5-30mg al día.
- Dosis alta:* 30-100mg al día.
- Dosis muy alta:* más de 100mg al día.

- Metilprednisolona 125 mg/24h x 3 días
- Corticoide intrarticular, dependiendo del contexto clínico del paciente, pacientes en el prevalece una articulación inflamada, gestación, etc.)

Existe evidencia científica suficiente sobre los beneficios del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide en el terreno clínico, funcional y estructural. Por este motivo, habría que replantearse su integración como fármaco modificador de la enfermedad.

Por otro lado, serían necesarios más estudios acerca de los efectos adversos atribuidos a los glucocorticoides, pues los existentes son la mayoría observacionales y de corta duración. Afortunadamente, para asegurar su manejo seguro, disponemos de recomendaciones en las que apoyar nuestra práctica clínica.

Esquema de reducción de corticoides:

Dosis altas: > o = 60 mg /día: disminuir 10 mg / semana

Dosis medias: 20-60 mg/día: disminuir 5mg /semana

Dosis bajas: 10 mg: disminuir 2.5mg cada 1 o 2 semanas



e) Fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs)

FARME convencional	Mecanismo de acción	Dosis
Metotrexato 2.5 mg 125-126	Es un análogo del ácido fólico e ingresa a la célula usando los receptores de folatos que están sobre-expresados en las células con mayor actividad metabólica. Dentro de la célula ejerce su efecto anti-inflamatorio y antiproliferativo mediante 3 acciones: 1. Aumentando los niveles de adenosina, la cual es un potente inhibidor de la inflamación e inductor de vasodilatación. 2. Disminución de la síntesis de pirimidinas. 3. Inhibición de la dihidrofolato reductasa, con lo que se disminuyen las reacciones de transmetilación esenciales para el funcionamiento celular.	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg/semana vía oral o subcutánea durante 4 -6 semanas y posteriormente, si no hay eficacia, aumentar hasta 20 - 25 mg/semana. • Debe administrarse ácido fólico o folínico (5-15 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.
Leflunomida 20 mg 127-128	Es un profármaco que se transforma en el metabolito activo denominado A77-1726. Su acción principal se basa en la inhibición selectiva y reversible de la dihidro-orotato deshidrogenasa, clave para la síntesis de pirimidinas. No tiene acción citotóxica, sino que provoca la disminución de la proliferación clonal de los linfocitos B y T activados. Por otra parte, la LFN interfiere en la síntesis de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1), inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1), inhibe la síntesis de metaloproteasas y disminuye la capacidad quimiotáctica de los leucocitos.	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/día, vía oral. Dosis de carga de 100 mg por 3 días
Azatioprina 50 mg 129- 130	es un profármaco, análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina, que precisa transformarse a 6-mercaptopurina (6-MP) para ser activa.	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5-2,5 mg/kg/día, vía oral. • Se comienza a dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4-6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100-150 mg/día.
Sulfosalazina 500 mg 131	Es un fármaco formado por la unión de un anti-inflamatorio (ácido 5-aminosalicílico o mesalazina) y un antibacteriano (sulfapiridina) unidos por un grupo azo. Su mecanismo de acción en las enfermedades reumatológicas no se basa en su capacidad de disminuir la flora bacteriana intestinal. Ejerce un efecto anti-inflamatorio mediante la inhibición de PG, disminución de la acción de los neutrófilos e inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa; además tiene efecto inmunomodulador de células T, B y células natural killer; inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis; inhibe la proliferación de fibroblastos y la formación de osteoclastos	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 gr/día, vía oral. • Se comienza a dosis de 500 mg por y se incrementa en 4-6 semanas hasta la dosis de mantenimiento.
Ciclosporina 138	La Ciclosporina A (CyA) es un derivado fúngico; Es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos producido por el hongo <i>Tolypocladium inflatum</i> , con efecto inmunomodulador, sin acción citotóxica. Inhibe la proliferación de los linfocitos T, y de la IL-2. Se une al complejo de proteínas citoplasmáticas denominadas ciclofilinas, inhibidores de la calcineurina, provocando la inhibición de los genes para la IL-2, IL-3, IL-4, TNF-alfa, interferón-gamma y el factor de crecimiento de los macrófagos. Por otra	<ul style="list-style-type: none"> • 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.



	parte, frena la producción de citocinas mediante la inhibición la prolactina, que es inmunoactivadora.	
Hidroxicloroquina 200 y 400 mg ¹³⁸	Originalmente se obtuvieron de la corteza del árbol peruano cinchona. Aunque su mecanismo de acción es controvertido, parece probable que actúen inhibiendo el procesamiento antigénico. Afectan a múltiples aspectos de la cascada inmunológica disminuyendo la producción de citosinas (IL1, IL-6, TNF α , IFN γ , IL-2) e inhibiendo la actividad de algunas enzimas (hidroxilasas ácidas, fosfolipasa A2). Además, estabilizan las membranas lisosómicas y aumentan la apoptosis de linfocitos. Por otra parte, protegen del daño de la luz ultravioleta a través de la activación del gen c-jun y reducen la proliferación de ciertos virus.	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg/día, vía oral. • Se recomienda que las tomas sean por las noches. A una dosis de 6.5 mg/kg/día sin exceder los 400 mg por día.
Cloroquina 250 mg ¹³⁸		<ul style="list-style-type: none"> • 250 mg/día, vía oral. • Se recomienda que las tomas sean por las noches. No superar los 4 – 5 mg/kg/día.
Ciclofosfamida 1 g ¹²³	Es un agente alquilante y citotóxico. Ejerce su acción en el ADN celular que se traduce en una disminución de la proliferación de linfocitos y disminución de la producción de anticuerpos, entre otros efectos.	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 3 a 6 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 120 a 240 mg/m² de superficie corporal), en infusión intravenosa.
Micofenolato ¹²³	Es una prodroga del ácido micofenólico, un inhibidor de la inopina-5'-monofosfato dehidrogenasa, responsable de la síntesis de nucleótidos de guanosina, lo que provoca una potente inhibición de la proliferación de linfocitos. Además, induce apoptosis de linfocitos T, inhibe la expresión de moléculas de adhesión y tiene efecto antifibrótico y antiproliferativo de fibroblastos, células dendríticas y de la musculatura lisa vascular	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis habitual es de 2-3 gr/día y se debe ajustar la dosis según función renal.
Tracolimus ¹²⁴	es un antibiótico macrólido derivado de Streptomyces tsukubaensis, un hongo actinomiceto. Su mecanismo de acción es similar a la CyA, inhibiendo la formación de linfocitos citotóxicos, la activación de células T, la proliferación de linfocitos B y la síntesis de linfocinas. No es citotóxico ni provoca mielosupresión	0,1 mg/kg/día, en combinación con prednisolona durante dos meses, para posteriormente disminuir la dosis a 0,06 mg/kg/día.

f) Fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos
 • FARME sintéticos o blanco dirigidos:

FARME no biológico	MECANISMO DE ACCION	DOSIS
TOFACITINIB 5 mg ¹³³	Es un inhibidor de la enzima Janus Kinasa (JAK). Se une preferentemente a JAK 1 y JAK 3, impide la transcripción de genes, la síntesis y secreción de citoquinas inflamatorias que juegan un rol	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg dos veces al día. • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.



BACITINIB 2 – 4 mg ¹³³	<p>importante en el daño articular en AR.</p> <p>Es un inhibidor de la enzima JAK 1 y JAK 2, que modula la inflamación en AR, inhibiendo la síntesis de varias citoquinas como IL 2, 6, 12, 23 Y gm-csf lo cual mejora la sinovitis. Al no inhibir la JAK 3 teóricamente hay menor riesgo de inmunosupresión.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mg una vez al día. • 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes y en pacientes con insuficiencia renal (30 -60 ml/m ClCr). • No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 l/h. • También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día. • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.
--	---	--

g) Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Nomenclatura de los biológicos:

Nombre	Blanco	Origen	Tipo de molécula
	L(i) = sistema inmune	U = humano total	Mab = anticuerpo monoclonal
	S(o) = hueso	O = ratón	Cept = proteína de fusión
	T(u) = tumor	A = rata	
	K(i) = interleucina	Zu = humanizado	Kira = antagonista de receptor de intercina
XXX	C(i) = cardiovascular	E = hámster	Kin = sustancia tipo interleucina
	F(u) = hongos	I = primate	
	V(i) = virus	XI = quimérico (murino-humano)	
	B(a) = bacteria	Axo = rata/ratón	
	Tox(a) = toxina	Xizu = combinación de cadenas humanizadas y quiméricas	

Tomado de *International Nonproprietary Names for the biological and biotechnological substances (a review)*. World Health Organization, 2011. (5)

La legislación peruana mediante el decreto de urgencia N°007-2019, de fecha 31 de octubre 2016; Decreto de urgencia que declara a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos como parte esencial del derecho a la salud y dispone medidas para garantizar su disponibilidad, en su artículo 4 Promoción del uso de los medicamentos genérico y productos biosimilares. Propone medidas para promover el uso de los mismos en los hospitales del ministerio de salud. 134



Biosimilar 135

Biosimilar es un término que debe ser usado para describir versiones subsecuentes de productos biofarmacéuticos desarrollados por diferentes compañías luego de que ha expirado la patente de exclusividad que la compañía que desarrolló el producto innovador poseía; el producto biosimilar debe ser aprobado oficialmente por organismos regulatorios antes de su uso e idealmente debe haber sido sometido a los mismos pasos evaluativos de seguridad y eficacia que el producto original.

Sin embargo, debe señalarse que un medicamento biológico no puede ser producido o copiado como un medicamento químico convencional, debido a que estos compuestos exhiben una gran complejidad en su estructura y pueden ser muy sensibles a cambios en los procesos de fabricación, por lo que, quienes los produzcan, deberían tener acceso al clon celular de origen, al banco de células original, y al proceso exacto de fermentación y purificación lo cual por lo general no es factible. Como atenuante para su uso y aprobación en países como el nuestro es su costo mucho menor que el del producto original lo cual los hace asequibles a una población mayor.

FARME b Anti TNF	MECANISMO DE ACCION	DOSIS
Infliximab 100 mg	Anticuerpo Monoclonal Anti TNF-a	<ul style="list-style-type: none">• 3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas.• A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. En algunos pacientes puede necesitarse acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento.• Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador (como leflunomida o azatioprina).
Adalimumab 40 mg	Anticuerpo Monoclonal Anti TNF-a	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg/14 días, en inyección subcutánea.• Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de pauta de administración a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados.• La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados.• También indicado en monoterapia o en combinación con FARME
Golimumab 50 mg	Anticuerpo Monoclonal Anti TNF-a	<ul style="list-style-type: none">• 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.• Debe administrarse de forma conjunta con MTX.
Etanercept 50 mg	Proteína de fusión Anti TNF-a	<ul style="list-style-type: none">• 50 mg. una vez por semana.• En niños, 25 mg semanales.• En combinación y en monoterapia.



Certolizumab pegol 200 mg	Anticuerpo Monoclonal Anti TNF-a	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. • Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.
---------------------------	----------------------------------	---

FARME biologico, No Anti-TNF	MECANISMO DE ACCION	DOSIS
Rituximab 1g	Anticuerpo Monoclonal inhibidor linfocitos B	<ul style="list-style-type: none"> • Dos dosis de 1.000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX. • Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión, se recomienda la administración de 100 mg IV de metilprednisolona (o su equivalente) 30 minutos antes de cada infusión.
Abatacept 120 y 150 mg	Proteína de fusión inhibidor de coestimulación de linfocitos T	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis se ajusta al peso corporal: <ul style="list-style-type: none"> • <60 kg: 500 mg • de 60 a 100 kg: 750 mg • >100 kg: 1.000 mg • Infusión intravenosa durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas. • La forma subcutánea se administra a dosis de 125 mg semanales. • Puede usarse en monoterapia o asociado a otro FAME.
Tocilizumab 80, 200, 400 162	Anticuerpo Monoclonal inhibidor Interleukina IL- 6	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. • Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg. • Se recomienda la reducción de la dosis a 4 mg/kg en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. • Administración subcutánea 162 mg/sc semanal.



6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

FARME convencional	Monitorizar	Reacciones adversas
Metotrexato 2.5 mg 125-126	Hemograma, transaminasas.	Toxicidad hepática, medula ósea, neumonitis, mucositis, gastrointestinal.
Leflunomida 20 mg 127-128	Hemograma, transaminasas.	Toxicidad hepática, medula ósea, gastrointestinal.
Azatioprina 50 mg 129-130	Hemograma, pruebas hepáticas	Toxicidad médula ósea, hepática, pancreatitis, hipersensibilidad, infecciones.
Sulfosalazina 500 mg 131	Hemograma, función hepática	Citopenias, gastrointestinal, hepática, rash, oligospermia
Ciclosporina 138	Hemograma, creatinina.	Hipertricosis, sensación de frío/calor, enrojecimiento, dispepsia, náuseas, diarreas, temblor, parestesias, cefalea, hipertrofia gingival, hipertensión arterial, neoplasias, nefrotoxicidad, hiperkalemia, hipo e hipermagnesemia, anemia, hiperuricemia y gota y hepatotoxicidad
Hidroxicloroquina 200 y 400 mg 138 Cloroquina 250 mg 138	Hemograma, Campos visuales.	Náuseas, vómitos, anorexia e irritabilidad, anemia hemolítica, prurito y cambios de coloración de la piel con la exposición al sol. Trastornos visuales como visión borrosa por cicloplejía y visión de halos alrededor de las luces, que son reversibles, atrofia macular y retinopatía severa, los cuales son irreversibles.
Ciclofosfamida 1 g 123	Hemograma Examen completo de orina	Náuseas, vómitos, anorexia e irritabilidad, citopenias, cistitis hemorrágica
Micofenolato 123	Hemograma, función hepática	náuseas y malestar estomacal, cefalea, mareos, dificultad para dormir, temblores y erupciones
Tracolimus 124	Hemograma, función hepática	citopenias; temblor, cefalea, convulsión, alteración de conciencia, parestesia, disestesia, neuropatía periférica, mareo, dificultad para la escritura, alteración de SN; visión borrosa, fotofobia, alteración ocular; acúfenos; disnea.

FARME no biológico	Monitorizar	Reacciones adversas
TOFACITINIB 5 mg 136-145	Hemograma Transaminasas Perfil lipídico Urea Creatinina Examen completo de orina	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones respiratorias (nasofaringitis, bronquitis). • Infecciones urinarias. • Cefalea. • Elevación de transaminasas. • Elevación de la relación LDL/HDL. • Elevación de la creatinina. • Disminución de neutrófilos. <p>Además existen reportes que mencionan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfomas. • Herpes Zoster. • Anemia. • Diarrea. • Edema. • Reactivación de tuberculosis.
BACITINIB 2 – 4 mg 136-145		



FARME b Anti TNF	Monitorizar	Reacciones adversas
Rituximab 500 mg ¹³⁶⁻¹⁴⁵	<p>1. Hemograma completo, perfil hepático, serología HIV, hepatitis B y C, ANA, anti-ADN anticardiolipinas test de embarazo.</p> <p>El laboratorio de rutina se debe realizar al inicio, cada 4 semanas para detectar posibles eventos idiosincrásicos y cada 3 a 4 meses como control de seguimiento aún en aquellos pacientes sin síntomas ni signos de eventos adversos.</p> <p>2. Radiografía de tórax y PPD Tomando como valor de corte 5 mm de pápula. El antecedente de vacunación con BCG no debe tenerse en cuenta para la lectura de la PPD.</p> <p>3. EKG y examen cardiológico. En aquellos pacientes con sospecha o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca, se debe ampliar estudios</p> <p>4. Cuidadosa evaluación de signos y síntomas de infecciones oportunistas fuera de la TBC, y posibles signos neurológicos que pudieran atribuirse a enfermedad desmielinizante.</p>	- Cefalea
Infliximab 100 mg ¹³⁶⁻¹⁴⁵		- Reacciones a la infusión
Adalimumab 40 mg ¹³⁶⁻¹⁴⁵		- Dolor torácico
Golimumab 50 mg ¹³⁸⁻¹⁴⁵		- Hipertensión
Etanercept 50 mg ¹³⁶⁻¹⁴⁵		- Infecciones
Certolizumab pegol 200 mg ¹³⁶⁻¹⁴⁵	- Reactivación de TBC latente	
		- Reacciones en el sitio de inyección
		- Parestesias
		- Infecciones
		- Reactivación de TBC latente
		- Infecciones respiratorias
		- Infecciones bacterianas, virales, y fúngicas
		- Hipertensión
		- Reactivación de TBC latente
		- Reacciones en el sitio de inyección
		- Cefaleas
		- Infecciones
		- Reactivación de TBC latente
		- Infecciones bacterianas
		- Trastornos eosinofílicos
		- Leucopenia
		- Cefalea
		- Reactivación de TBC latente

6.4.4. Esquemas terapéuticos y consideraciones para su uso:

MONOTERAPIA:

METOTREXATO:

La dosis de inicio varía entre 7.5 mg - 15 mg/semana ¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Siendo recomendado por los reumatólogos iniciar con 10 mg/semana, Esta dosis debe ser ajustada mensualmente, en base a la respuesta clínica y del resultado de las transaminasas del paciente, incrementando la dosis entre 5 a 7.5 mg, permitiendo un control más rápido y efectivo de la enfermedad ¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

Se consideran dosis máximas entre 25 mg y 30 mg/semana, siendo éstas bien toleradas incluso por vía oral ¹⁵¹. Ante la falta de respuesta óptima a MTX, algunos especialistas optan por el cambio de vía oral a parenteral, ya que estudios previos demostraron que las dosis elevadas tienen mayor biodisponibilidad por esta vía ¹⁵²⁻¹⁵⁵

La adición de ácido fólico se asoció a una reducción significativa de los eventos adversos del MTX. La dosis de 1 mg/semana durante 5 días consecutivos alejados de la toma de MTX redujo la hepatotoxicidad y la dosis de 5 mg tomada semanalmente, alejada al menos 48 hs de la toma de MTX, redujo la toxicidad gastrointestinal y de mucosas ¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. Por consenso, se decidió adicionar ácido fólico al tratamiento con MTX, en cualquiera de los esquemas mencionados.



Se recomienda la suspensión del MTX si las transaminasas exceden tres veces su valor normal, y reducción de la dosis si es el doble de su valor.

LEFLUNOMIDA

La dosis de LFN para el tratamiento de la AR es de 20 mg/día ¹⁵⁹. Sin embargo, en caso de intolerancia gastrointestinal, ésta puede ser reducida a 10 mg/día, siendo efectiva y bien tolerada en estos pacientes.

Con el objetivo de lograr concentraciones terapéuticas efectivas más rápidamente se puede realizar una dosis de carga con 100 mg/día durante tres días consecutivos ^{160, 161, 163-165}. Esta es usualmente omitida en la práctica clínica diaria con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal ¹⁵⁹.

Lavado de Leflunomida

Se aconseja realizar lavado de LFN en caso de toxicidad o sobredosificación.

Se debe administrar *colestiramina* en dosis de 8 g por vía oral divididos en tres tomas diarias durante 3 y 11 días o *carbón activado* oralmente o por sonda nasogástrica 50 g cada 6 hs durante el mismo período de tiempo.

Al finalizar el lavado, se aconseja tomar dos muestras de sangre con el fin de dosar leflunomidemia. Tomar la primera muestra al terminar el lavado y la segunda 14 días después de la primera. Ambas muestras deben tener una concentración plasmática de LFN <0.02 mg/ml. Si alguna de ellas presenta un valor superior al deseable se aconseja repetir el lavado.

SULFASALAZINA

La dosis de inicio de SFZ es de 500 mg/día, incrementando 500 mg/semana hasta alcanzar 2 g hasta por día ^{159, 160-166-168}. En caso de persistir el paciente activo se puede llegar a una dosis máxima de 3 g ¹⁶⁸ a 5 g ¹⁶⁹ /día.

ANTIMALÁRICOS

Las dosis deben ser ajustadas de acuerdo con el peso. Siendo la recomendada en sulfato de cloroquina de 200 mg/día (hasta 5 mg/kg/día) y en hidroxiclороquina 400 mg diarios (hasta 6.5 mg/kg/día) ^{159, 170, 171}.

Frente a la sospecha clínica de daño retiniano, se debe tener en cuenta lo siguiente: determinar los factores de riesgo para desarrollo de retinopatía, si cumple con algún factor de riesgo realizar una interconsulta a la especialidad de oftalmología para que se le realice los exámenes correspondientes. ¹⁷²

Factores de riesgo de desarrollo de retinopatía por hidroxiclороquina



Dosis diaria	> 6.5 mg/kg de peso ideal
Duración del tratamiento	> 5 años
Edad	> 60 años (40 años para otros autores)
Enfermedad sistémica	Disfunción renal o hepática
Enfermedad ocular	Retinopatía o maculopatía

Modificado de: José Manuel Rodríguez Ferrer¹, José Antonio Sáez Moreno^{1,2}, Francisco Jorge Rodríguez Hurtado³, Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations, *Actual. Med.* 2014; 99: (792): 85-91

Detección temprana de la retinopatía por hidroxicloroquina. Pruebas utilizadas y hallazgos que indicarían la presencia de toxicidad incipiente

Prueba	Hallazgo
Perimetría 10-2 de Humphrey	Escotomas parafoveales reproducibles
Autofluorescencia del fondo de ojo	Fino anillo parafoveal de autofluorescencia aumentada
Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral	Ruptura parafoveal de la línea de conjunción del segmento externo/ interno de los fotorreceptores y/o adelgazamiento parafoveal selectivo de la retina interna
Electrorretinografía multifocal	Hexágonos parafoveales aislados con amplitud disminuida comparados con los de su alrededor

Modificado de: José Manuel Rodríguez Ferrer¹, José Antonio Sáez Moreno^{1,2}, Francisco Jorge Rodríguez Hurtado³, Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations, *Actual. Med.* 2014; 99: (792): 85-91

AZATIOPRINA

La dosis inicial habitual para el tratamiento de enfermedades autoinmunes es de 50 mg diarios, con aumentos progresivos quincenales de 25 mg diarios hasta una dosis máxima 1,5-2,5 mg/kg/día en dosis fraccionadas, administrada con las comidas para evitar molestias gastrointestinales. ¹³⁰

Es recomendable medir los niveles en sangre de la enzima tiopurín-metiltransferasa (TPMT) y así detectar pacientes con riesgo de toxicidad, ajustando la dosis inicial. Por otra parte, la medición es útil para evitar dosis subterapéuticas o errores en la cumplimentación del tratamiento. ¹³⁰

Si no se dispone de los niveles de TPMT se valoran los cambios en el volumen corpuscular medio (VCM) cuyo incremento se correlaciona con la concentración intraeritrocitaria de 6-tioguanina; aumenta entre 3 y 8 fL a los 3 meses; se estabiliza a los 6 meses entre 6 y 8 fL. Con incrementos menores de VCM, se debe aumentar la dosis de AZP en 0,5 mg/kg/día y con incrementos superiores debe reducirse la dosis en la misma cuantía. ¹⁷³

Corrección de la dosis mediante la medición de la enzima TPMT:

Niveles de TPMT	Dosis AZP
< 5 U/ml	No administrar
5,1 - 13,7 U/ml	0,5 mg/kg/día
13,8 - 18 U/ml	1,5 mg/kg/día
18,1 - 26 U/ml	2,5 mg/kg/día
26,1 - 40 U/ml	3,0 mg/kg/día



CICLOSPORINA A ¹³⁸

En la artritis reumatoide, se recomienda iniciar a 3 mg/kg/día en 2 tomas. Si no hay respuesta se puede aumentar hasta un máximo de 5 mg/kg/día. Si a los 6 meses no ha habido respuesta, suspender. También se ha utilizado en combinación con metotrexato a dosis de 2,5 mg/kg/día. ^{174,175}

Es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, con efecto inmunomodulador, sin acción citotóxica. Inhibe la proliferación de los linfocitos T, y de la interleucina 2 (IL-2). Se une al complejo de proteínas citoplasmáticas denominadas ciclofilinas, inhibidores de la calcineurina, provocando la inhibición de los genes para la IL-2, IL-3, IL-4, TNF-alfa, interferón-gamma y el factor de crecimiento de los macrófagos. Por otra parte, frena la producción de citocinas mediante la inhibición la prolactina, que es inmunoactivadora. ^{174,175}

Se absorbe con dificultad en el intestino delgado (30%), obteniéndose un pico en las primeras ocho horas. La absorción está aumentada si se toman comidas grasas y es mayor en la raza caucásica. Por ser lipofílica la distribución en el organismo es amplia y circula en sangre unida principalmente a lipoproteínas. Sin embargo, no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado en más de 20 metabolitos, utilizando principalmente el sistema enzimático CYP3A del citocromo 450 y la glucoproteína P. Se excreta por la bilis en el 90%, por lo que su eliminación no se altera en la insuficiencia renal. La vida media es de alrededor de 20 horas, siendo mayor en adultos respecto a los niños y en afecciones hepáticas. ^{174,175}

CICLOFOSFAMIDA

Las enfermedades que se tratan con ciclofosfamida son: lupus; esclerodermia (scleroderma); algunas formas de vasculitis; miopatías tales como polimiositis y dermatomiositis; a veces, artritis reumatoide.

La ciclofosfamida se usa para complicaciones graves de la artritis reumatoide, como la inflamación de los vasos sanguíneos (conocida como vasculitis). En el lupus, se emplea para tratar inflamaciones renales graves u otras complicaciones que pongan en riesgo órganos. Si bien la ciclofosfamida ha permitido prolongar la vida de las personas que sufren algunas de las enfermedades mencionadas anteriormente, este medicamento puede provocar graves efectos secundarios. Este medicamento exige una supervisión cuidadosa. ¹⁷⁶

La ciclofosfamida se utiliza con frecuencia durante tres a seis meses para tratar una afección y lograr la remisión. Después, se usan medicamentos que podrían ser menos potentes, pero con menos efectos secundarios, para mantener la enfermedad en remisión. ¹⁷⁶

MICOFENOLATO ¹²³



La dosis habitual en enfermedades autoinmunes es entre 1,5 g a 3 g diarios divididos en 2 dosis. Se aconseja tomar la medicación 1 hora antes o 3 horas después de las comidas o de la toma de antiácidos.

TERAPIA COMBINADA:

Monoterapia	Combinado
Metotrexate	Mtx + SSZ + HCQ
Leflunomida	Mtx + HCQ
Sulfasalazina	Mtx + SSZ
Hidroxicloroquina	Mtx + Leflunomida
	Mtx + Ciclosporina ¹

Metotrexate = Mtx, Sulfasalazina = SSZ,
Hidroxicloroquina = HCQ

¹ La terapia combinada en pacientes con moderado riesgo de progresión no se considera el empleo de Ciclosporina

TOMADO DE: Guías de manejo de la artritis reumatoide Concenso 2010, ISSN 0001-6002/2011/Supl.Reuma/19-25Acta Médica Costarricense, @2011Colegio de Médicos y CirujanosAsociación Costarricense de Reumatología

Debemos considerar que dependiendo del grado de actividad, se puede tomar la decisión de utilizar algunas de las combinaciones, mostradas en el cuadro anterior.

Cuadro 4. Indices combinados
$DAS_{28} - 4 \text{ (variables)} = 0.56 \cdot \sqrt{(NAD\ 28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(NAI\ 28)} + 0.70 \cdot \ln(VES) + 0.014 \cdot (VGP)$
$DAS_{28} - 3 \text{ (variables)} = [0.56 \cdot \sqrt{(NAD\ 28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(NAI\ 28)} + 0.70 \cdot \ln(VES)] \cdot 1.08 + 0.16$
SDAI = NAD28 + NAI28 + VGP + VMAE + PCR
CDAI = NAD28 + NAI28 + VGP + VMAE
<p>DAS₂₈ (Disease Activity Score 28) de 3 o 4 variables, el SDAI (Simple Disease Activity Index) y el CDAI (Clinical Disease Activity Index). NAD (Número de Articulaciones Dolorosas), NAI (Número de Articulaciones Inflamadas, VES (Velocidad de Eritrosedimentación, VPG (Valoración Global del Paciente), VMAE (Valoración del Médico sobre la Actividad de la Enfermedad), PCR (Proteína C Reactiva)</p>

Cuadro 5. Grado de actividad según los diferentes Indices Combinados		
Índice	Categoría	Rango
DAS ₂₈	Actividad Alta	> 5.1
	Actividad Mediana	3.2 < DAS ₂₈ > 5.1
	Actividad Baja	< 3.2
	Remisión	< 2.6
SDAI	Actividad Alta	> 26
	Actividad Mediana	11 < SDAI ≤ 26
	Actividad Baja	3.3 < SDAI ≤ 11
	Remisión	≤ 3.3
CDAI	Actividad Alta	> 22
	Actividad Mediana	10 < CDAI ≤ 22
	Actividad Baja	2.8 < CDAI ≤ 10
	Remisión	≤ 2.8

Cuadro 6. Esquemas terapéuticos de acuerdo al riesgo estratificado de progresión de la Artritis Temprana			
Puntaje	≤ 5	6 - 8	≥ 9
Riesgo	Bajo Riesgo (3%)	Moderado Riesgo (46%)	Alto Riesgo (84%)
Esquema terapéutica	Observación o Monoterapia	Monoterapia o Terapia Combinada ¹	Terapia Combinada
	Uso de antiinflamatorios de acuerdo a actividad de la enfermedad e incapacidad funcional		
	¹ La terapia combinada en pacientes con moderado riesgo de progresión no se considera el empleo de Ciclosporina		

José Luis Andreu-Sánchez, Jesús Sanz-Sanz, Pilar Muñoz-Carreño Y Lucía Silva-Fernández, Tratamientos Combinados; En La Artritis Reumatoide SEMINARIOS DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA, Vol. 6 / Núm 4 - pp. 151-61 / 2005



Tabla 1> Ensayos clínicos publicados que estudian regímenes de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) convencionales en artritis reumatoide de reciente comienzo

Autores (referencia)	Diseño del estudio	Número de pacientes	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Conclusiones
Haagsma et al ¹⁶	Doble ciego Aleatorizado	105	Duración < 1 año Sin FAME previos DAS > 3	FR HLA DR4/1	52 semanas	No	MTX frente a SSZ frente a MTX + SSZ	Eficacia similar
Dougados et al ¹⁷	Doble ciego Aleatorizado	209	Duración < 1 año Sin FAME previos DAS > 3	FR HLA DR4/1	52 semanas	No	MTX frente a SSZ frente a MTX + SSZ	Eficacia similar
Boers et al ¹⁸	Doble ciego Aleatorizado	155	Duración < 12 meses Sin FAME previos (salvo HCQ)	No	54 semanas	80 semanas	PRD + MTX + SSZ frente a SSZ	Superior eficacia clínica del grupo de terapia combinada hasta la semana 40 Menor deterioro radiológico a la semana 80 en el grupo de terapia combinada
Möttönen et al ¹⁹	Abierto Aleatorizado	195	Duración < 24 meses	No	2 años	2 años	PRD + MTX + SSZ + HCQ frente a SSZ*	Superiores eficacias clínicas y radiológicas de la terapia combinada frente a la monoterapia secuencial
Calguneri et al ²¹	Abierto Aleatorizado	180	Duración < 6 meses	No	2 años	2 años	Triple terapia frente a doble terapia frente a monoterapia ^b	Superior eficacia clínica de la triple terapia sobre la doble y de ésta sobre la monoterapia ^c Superior eficacia radiológica de la triple terapia sobre la monoterapia y de ésta sobre la monoterapia ^c Similar eficacia radiológica de la triple terapia sobre la monoterapia ^c
Proudman et al ²⁵	Abierto Aleatorizado	82	Duración < 12 meses Sin FAME previos	PCR > 2 mg/dl FR HLA DR4 o DR1 Sexo femenino	48 semanas	48 semanas	CSA + MTX + IIA frente a SSZ	La terapia combinada no es superior a la monoterapia ni clínica ni radiológicamente
Marchesoni et al ²⁶	Simple ciego Aleatorizado	61	Duración < 2 años Sin FAME previos	No	12 meses	12 meses	CSA + MTX frente a MTX	La terapia combinada no es superior clínicamente pero sí radiológicamente
Gerards et al ²⁷	Doble ciego Aleatorizado	120	Duración < 3 años	Enfermedad erosiva FR	48 semanas	48 semanas	CSA + MTX frente a CSA	El régimen que contiene MTX es superior clínica y radiológicamente a la monoterapia con CSA
Sarzi-Puttini et al ²⁸	Abierto Aleatorizado	105	Duración < 3 años Sin FAME previos > 5 articulaciones tumefactas	Enfermedad erosiva FR PCR > 2 mg/dl	12 meses	12 meses	CSA frente a CSA + MTX frente a CSA + HCQ	El régimen combinado que contiene MTX es superior clínica y radiológicamente a los otros 2

AZA: azatioprina; CSA: ciclosporina A; DAS: disease activity score; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; FR: factor reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; IIA: infiltración intraarticular; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; PRD: prednisona; SSZ: sulfasalazina.
^aEn caso de falta de eficacia o toxicidad, se realizó monoterapia secuencial con MTX y AZA.
^bLa triple terapia consistió en MTX + SSZ + HCQ; la doble terapia consistió en MTX + SSZ o MTX + HCQ; la monoterapia consistió en MTX o SSZ o HCQ.
^cNo se realizaron comparaciones con cada régimen individual de doble terapia o monoterapia.



Tabla 2 >

Ensayos clínicos publicados que estudian regímenes de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad convencionales en artritis reumatoide (AR) evolucionada refractaria

Autores (referencia)	Diseño del estudio	Número de pacientes	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Conclusiones
Willkens et al ¹⁹	Doble ciego Aleatorizado	209	Refractaria a al menos un FAME	No	48 semanas	Sí	MTX + AZA frente a MTX frente a AZA	Eficacias clínica y radiológica similares y mayor toxicidad de la terapia combinada
Ferraz et al ²⁰	Doble ciego Aleatorizado	68	Refractaria a un FAME	No	52 semanas	No	MTX + CQ frente a MTX	Eficacia superior de la terapia combinada
Haagsma et al ²¹	Abierto Aleatorizado	148	Refractaria a SSZ y nunca MTX previo	No	6 meses	No	MTX + SSZ frente a MTX	Eficacia superior de la terapia combinada
O'Dell et al ²²	Doble ciego Aleatorizado	102	Refractaria a al menos un FAME	No	2 años	No	MTX + SSZ + HCQ frente a SSZ + HCQ frente a MTX	La triple terapia es superior clínicamente a la doble terapia y a la monoterapia La doble terapia es similar clínicamente a la monoterapia
O'Dell et al ²³	Doble ciego	171	Duración > 6 meses	No	2 años	No	MTX + SSZ + HCQ frente a MTX + SSZ frente a MTX + HCQ	La triple terapia demostró superioridad sobre las demás combinaciones en algunos criterios de valoración
Rau et al ²⁴	Abierto No aleatorizado	223	Refractariedad a al menos un FAME Sin tratamiento previo con MTX	No	12 meses	No	MTX + SOP frente a MTX	Similar eficacia
Tugwell et al ²⁵	Doble ciego Aleatorizado	148	Refractariedad a MTX	No	6 meses	No	CSA + MTX frente a MTX	Superior eficacia clínica de la terapia combinada
Kremmer et al ²⁷	Doble ciego Aleatorizado	263	Refractariedad a MTX	No	6 meses	No	LPN	Superior eficacia clínica de la terapia combinada

AZA: azatioprina; CQ: cicloquina; CSA: ciclosporina A; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; FR: factor reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; LPN: leflunomida; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; PRD: prednisona; SOP: sales de oro parenterales; SSZ: sulfasalazina.

FARME sintéticos o blanco dirigidos:

TOFACITINIB

Tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 hr via oral + metotrexato a dosis máxima tolerada (25 mg) VO o SC ¹⁷⁹

En un estudio, en comparación con MTX, tofacitinib + MTX se asoció con una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en ACR50 (RR 3,24; IC del 95%: 1,78 a 5,89; beneficio absoluto RD 19% (IC del 95%: 12% a 26%); NNTB = 6 (IC del 95%: 3 a 14); evidencia de calidad moderada) y función medida por HAQ, DM 0.27 mejoría (IC del 95%: 0.14 a 0.39); beneficio absoluto RD 9% (IC del 95%: 4,7% a 13%), NNTB = 5 (IC del 95%: 4 a 10); evidencia de alta calidad.

No utilizar tofacitinib si recuento leucocitario $<500 \text{ cel/mm}^3$ o neutrófilos $<1000 \text{ cel/mm}^3$ o hemoglobina $<9 \text{ gr/dl}$.¹⁸⁰

	TOFACITINIB	TOFACITINIB XR
PACIENTES ADULTOS	5MG dos veces al día	11 MG una vez al día
PACIENTES RECIBIENDO: Uso de inhibidores de CYP3A4 Uso de inhibidores	5 mg una vez al día	Cambiar a 5 mg una vez al día
PACIENTES CON: Daño renal moderado o severo Daño hepático moderado	Cambiar a 5 mg una vez al día	Cambiar a 5 mg una vez al día
Paciente con recuento linfocitos menos de 500 cel/mm^3	Descontinuar dosis	
Paciente con recuento neutrófilos entre 500 a 1000 cel/mm^3	Interrumpir hasta que incremente a más de 1000 cel/mm^3 , reiniciar a la dosis de 5 mg dos veces al día	Interrumpir hasta que incremente a más de 1000 cel/mm^3 , reiniciar a la dosis de 11 mg una vez al día
Paciente con recuento neutrófilos menos 500 cel/mm^3	Descontinuar dosis	
Pacientes con hemoglobina 8 g/dl o una disminución de 2 g/dl	Interrupción de dosis hasta que la hemoglobina llegue a sus valores normales	



BARICITINIB

Baricitinib a una dosis 4 mg diario. + Metotrexato a dosis máxima tolerada o como monoterapia

Más pacientes lograron una respuesta ACR20 en la semana 12 con 4 mg de baricitinib que con placebo (62% frente a 39%, $p \leq 0.001$). En comparación con el placebo, se observaron mejoras estadísticamente significativas en DAS28, remisión de SDAI, cuestionario de evaluación de salud, índice de discapacidad, rigidez articular matutina, peor dolor articular y peor cansancio. En un análisis de apoyo, la progresión radiográfica del daño articular estructural en la semana 24 se redujo con baricitinib versus placebo. ¹⁸¹

Más pacientes tuvieron una respuesta ACR20 en la semana 12 con baricitinib que con placebo (punto final primario, 70% frente a 40%, $P < 0.001$). Se cumplieron todos los objetivos secundarios principales, incluida la inhibición de la progresión radiográfica del daño articular, de acuerdo con el mTSS en la semana 24 con baricitinib versus placebo (cambio medio desde el inicio, 0,41 frente a 0,90; $P < 0,001$) y un aumento de la tasa de respuesta ACR20 en la semana 12 con baricitinib versus adalimumab (70% vs. 61%, $P = 0.014$) ¹⁸²

FARME biológicos anti TNF

INFLIXIMAB

Infliximab 100 mg a dosis de 3 mg/kg EV en un esquema terapéutico en la semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas.

ADALIMUMAB

Adalimumab 40 mg SC cada 15 días

GOLIMUMAB

Golimumab 50 mg SC mensual

ETANERCEPT

Etanercept 50 mg SC semanal

CERTOLIZUMAB Pegol

Certolizumab 400 mg SC semana 0, 2, 4, luego 200 cada 2 semanas



FARME biológicos no anti TNF

RITUXIMAB

Rituximanb 2 gr EV cada 6 meses

ABATACEPT

Abatacept 250 mg a dosis según el peso; <60kg: 500, 60-100 kg:750mg, >100 k:1000 mg ev, en un esquema terapéutico en la semana 0, 2, 4 y luego 4 semanas.

TOCILIZUMAB

Tocilizumab 200 mg/10ml y de 80 mg/4 ml, a dosis según el peso: 8 mg/kg EV cada 4 semanas

CONSIDERACIONES ESPECIALES ANTES DEL USO DE BIOLÓGICOS ¹⁸³

Los pacientes con AR presentan una mayor morbimortalidad infecciosa que la población general. Las razones son múltiples y destacan la propia naturaleza autoinmune de la enfermedad, las alteraciones en hemograma y los fármacos inmunosupresores administrados como los glucocorticoides, FAME tradicionales y Terapia Biológica.

En este tipo de pacientes, y especialmente en los que reciben TB, un programa correcto de vacunación puede ser muy útil en la prevención de diferentes enfermedades infecciosas.

Los expertos coinciden en que aparte de conocer el elenco de vacunas disponibles, tanto en pacientes inmunodeprimidos como en la población general, el reumatólogo debe poner en práctica las recomendaciones actuales de las vacunas más utilizadas en este tipo de pacientes, especialmente la de la Influenza, neumococo y hepatitis B.

Fármaco	Vacunas inactivas			Vacunas recombinadas	Vacunas vivas atenuadas
	Gripe	Neumococo	Hepatitis B	Papiloma	Herpes zoster
Antes del inicio del tratamiento					
FAME monoterapia	SI	SI	SI	SI	SI
FAME combinados	SI	SI	SI	SI	SI



Fármaco	Vacunas inactivas			Vacunas recombinadas	Vacunas vivas atenuadas
	Gripe	Neumococo	Hepatitis B	Papiloma	Herpes zoster
Antes del inicio del tratamiento					
Terapia biológica					
Anti-TNF	SI	SI	SI	SI	SI
Otros	SI	SI	SI	SI	SI
Durante el tratamiento					
FAME monoterapia	SI	SI	SI	SI	SI
FAME combinados	SI	SI	SI	SI	SI
Terapia biológica					
Anti-TNF	SI	SI	SI	SI	NO
Otros	SI	SI	SI	SI	NO

Modificado de: Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8):431. doi:10.1007/s11926-014-0431-x

6.4.5. Signos de alarma:

Pacientes ambulatorios que últimamente presentaron infecciones severas.

Pacientes con presencia de una monoartritis aguda.

Paciente con cuadro sugerente de compromiso sistémico

6.4.6. Criterios de Alta

Paciente hospitalizado hemodinamicamente estable

Paciente ambulatorio que ingresa a remisión

6.4.7. Pronóstico

Discapacidad:

La discapacidad laboral parece tener un importante impacto social sobre la AR porque está asociado a una significativa pérdida financiera y psicosocial para el paciente. Su diagnóstico temprano y tratamiento son correlacionados positivamente con este impacto.¹⁶⁴



Mortalidad:

La mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide tiene un riesgo incrementado de la mortalidad. Siendo la primera causa la enfermedad arterial coronaria, sangrado digestivo, neumopatía intersticial, insuficiencia renal y neoplasias.¹⁸⁵

6.5. COMPLICACIONES

- **Manifestaciones cutáneas**^{186,187}

Los nódulos subcutáneos y el factor reumatoide (RF) son criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad reumatoide. Su presencia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y el peor pronóstico. Sin embargo, se han informado en pacientes con poca artritis y sin enfermedad sistémica.

La manifestación cutánea más frecuente de la AR son los nódulos reumatoides. Se encuentran en el 20%-35% de los pacientes y casi todos presentan factor reumatoide positivo. Los nódulos reumatoides son un reflejo de la actividad de la enfermedad reumatoide y acompañan a la enfermedad grave.

- **Manifestaciones oculares**¹⁸⁸

La afectación ocular más común de la AR es la queratoconjuntivitis seca, que afecta al 10%-35% de los pacientes. Sin embargo, las complicaciones más graves aparecen en la esclera (escleritis), epiesclera (epiescleritis) y en la periferia corneal (queratoconjuntivitis seca). Otras complicaciones oculares menos frecuentes son: uveítis anterior, queratopatía en banda, cataratas secundarias, edema palpebral, miositis orbitaria y parálisis transitorias de los nervios oculomotores (sd. de Brown: tenosinovitis del m. oblicuo superior)

- **Manifestaciones pleuropulmonares**¹⁸⁹

Enfermedad pulmonar intersticial¹⁸⁹

Esta alteración es similar a la alveolitis fibrosante criptogénica o fibrosis pulmonar idiopática en cuanto a sus manifestaciones clínicas, patología y espectro de la enfermedad. La enfermedad pulmonar intersticial se suele manifestar clínicamente de forma tardía en su evolución, cuando la fibrosis ya está presente, aunque se han descrito casos de evolución rápida y fatal semejante al síndrome de Hamman-Rich.

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo y tos no productiva. Otras manifestaciones menos comunes son la fiebre y el dolor torácico. La exploración física revela crepitantes inspiratorios basales, acropaquias, signos de hipertensión pulmonar y de insuficiencia respiratoria.

Enfermedad pleural¹⁸⁹

La afección pleural es la forma más común de participación pulmonar en la AR. Aunque muchos casos son asintomáticos, puede manifestarse como un



dolor pleurítico con o sin derrame. Es más común en varones con una evolución larga de la enfermedad, aunque en algunos casos puede preceder a la enfermedad articular. Habitualmente es preciso realizar una toracocentesis para confirmar que es un exudado y descartar infección o neoplasia. El líquido pleural es rico en proteínas, bajo en glucosa y los leucocitos suelen ser inferiores a 5.000/mm³ y de predominio linfocitario.

Nódulos Reumatoides¹⁸⁹

Los nódulos reumatoides pulmonares constituyen la única manifestación específica de la AR. Son generalmente asintomáticos y tienden a localizarse en la periferia de los campos pulmonares. Su tamaño es variable y las manifestaciones clínicas dependen de sus posibles complicaciones: derrame pleural, neumotórax, fístula broncopleural y cavitación

Sd. de Caplan¹⁸⁹

El síndrome de Caplan se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos de gran tamaño, diseminados por ambos campos pulmonares, en pacientes con pneumoconiosis por exposición al polvo de carbón, sílice o asbesto. No hay tratamiento eficaz para el síndrome de Caplan, pero el pronóstico es bueno.

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada¹⁸⁹

Es una bronquiolitis proliferativa que sucede como respuesta a infecciones, tóxicos o factores desconocidos. Los pacientes presentan, tos, disnea, malestar, pérdida de peso, fiebre y crepitantes en la auscultación. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está generalmente elevada. La radiografía de tórax muestra opacidades parenquimatosas bilaterales, con volúmenes pulmonares conservados. La tomografía axial computarizada muestra consolidaciones parcheadas uni o bilaterales, a menudo periféricas

- **Enfermedad de la vía aérea asociada con AR**¹⁹⁰

Obstrucción de la vía aérea superior

Es más común en mujeres con enfermedad reumatoide de evolución prolongada.

Mediante la exploración laringoscópica es posible demostrar anomalías en las articulaciones cricoaritenoides hasta en un 75% de los pacientes, aunque sólo la mitad refieren síntomas.

Obstrucción crónica de la pequeña vía aérea

La prevalencia de la obstrucción de la pequeña vía aérea y de la hiperreactividad bronquial en la AR está controvertida, ya que los estudios son confusos por la posible coexistencia de tabaquismo o de enfermedad pulmonar intersticial

Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis obliterante es una situación rara, generalmente fatal, caracterizada por estrechamiento progresivo y concéntrico de los bronquiolos membranosos



- **Enfermedad cardíaca** ¹⁹¹

Las manifestaciones cardíacas de la AR pueden deberse a serositis, vasculitis, formación de nódulos reumatoides, amiloidosis, valvulitis y fibrosis. La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente de la AR. Sin embargo, no suele ser sintomática.

Estudios electrocardiográficos realizados al azar y estudios de necropsia evidencian una pericarditis en el 50% de los pacientes.

- **Enfermedad renal**

Nefropatía membranosa ¹⁹²

Aunque hay evidencias que sugieren que la nefropatía membranosa está aumentada en la AR sin tratamiento, en la mayoría de los casos está inducida por fármacos, fundamentalmente sales de oro y D-penicilamina. Aunque la nefropatía membranosa se asocia con el síndrome nefrótico, muchos pacientes presentan proteinuria de rango no nefrótico. El cese del tratamiento lleva a la resolución de la proteinuria en un tiempo medio de doce meses.

- **Manifestaciones neurológicas** ¹⁹²

Las manifestaciones neurológicas por atrapamiento son una causa habitual de afectación neurológica en la AR, y se correlacionan con la intensidad de la sinovitis local.

El sistema nervioso periférico puede verse afectado también por una vasculitis y manifestarse como una mononeuritis múltiple (ver vasculitis reumatoide).

- **Alteraciones hematológicas**

La manifestación hematológica más frecuente de la AR es la anemia. otras formas de inflamación crónica, el grado de la anemia se correlaciona con la actividad de la enfermedad subyacente, La trombocitosis es un hallazgo frecuente en la AR activa y su grado se correlaciona con la actividad de la sinovitis.

No solo la actividad de la enfermedad

	AZA	MTX	CF	MMF	CSA	HCQ	BIOL	LEF	SSZ
Anemia	+		+	+	+/-			+	
Anemia aplásica	+	+	+			+/-	+		+/-
Hipoplasia eritroide	+								
Anemia megaloblástica		++							+
Anemia hemolítica						+/-*			+/-*
Leucopenia	+++	+++	+++	+		+/-	+	++	++
Neutropenia			+++			+/-	+		++
Trombocitopenia	++	++	++	+	+/-	+/-	+		+/-
Panctopenia	+/-	+	+				+	+/-	
T-SMD			+						

* En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. AZA: Azatioprina; MTX: Metotrexato; CF: Ciclofosfamida; MMF: Micofenolato; CSA: Ciclosporina; HCQ: Hidroxicloroquina; BIOL: Biológicos; LEF: Lefunomida; T-SMD: síndrome mielodisplásico inducido por tratamiento.



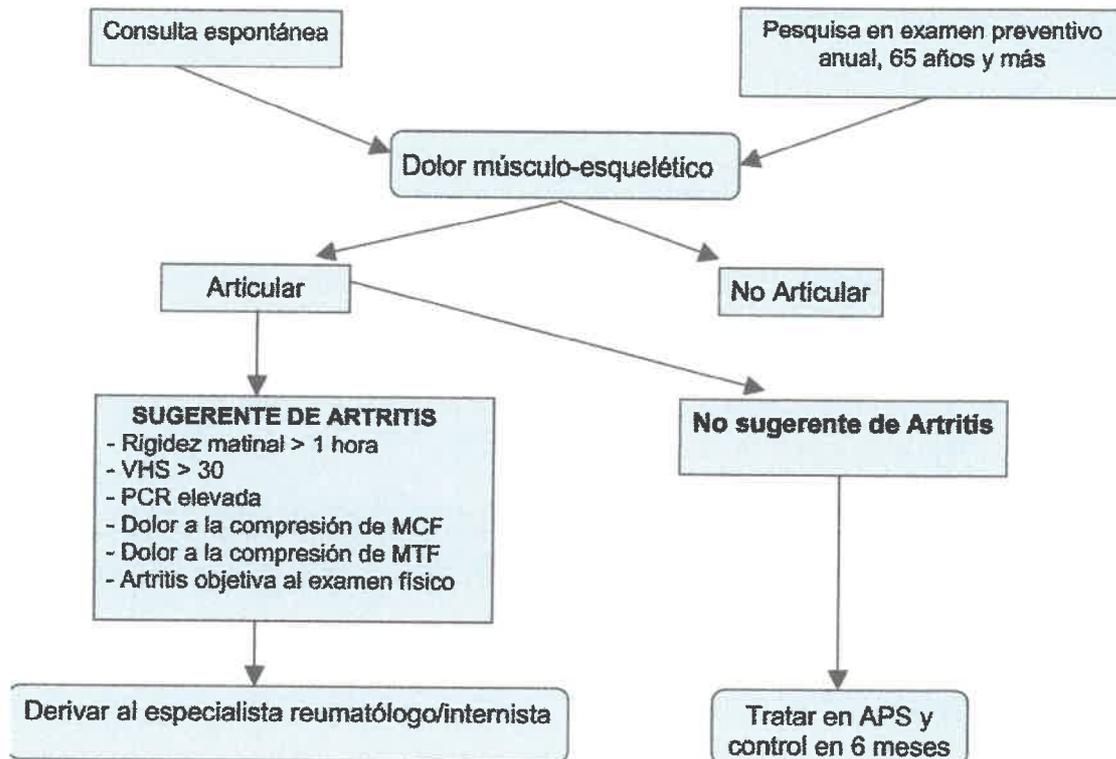
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- Se recomienda enviar a la especialidad de Reumatología, tan pronto como sea posible, a todos los pacientes con **sospecha de enfermedad articular inflamatoria** para confirmar el diagnóstico y evaluar la actividad de la enfermedad.
- Se recomienda enviar a Reumatología, al paciente que **presente lesiones sugerentes de vasculitis**, cuando presente pérdida de peso no explicada y compromiso cardiaco o respiratorio.
- Se enviará a Reumatología, al paciente con artritis reumatoide **que presenta una infección grave**, particularmente en aquellos con factores predictores de infección (comorbilidad, uso de esteroides, edad avanzada, presencia de manifestaciones extra articulares y leucopenia).
- Se recomienda enviar a tercer nivel al paciente con artritis reumatoide que presenta **disestesias, parestesias, disminución de la fuerza en extremidades o dolor cervical persistente y grave**.
- Deben ser referidos para **atención y valoración por Ortopedia**, aquellos pacientes con niveles inaceptables de dolor a pesar de un tratamiento adecuado, aquellos con una significativa pérdida del rango de movimiento, o bien una significativa limitación funcional secundaria a daño estructural de una o más articulaciones.
- Se recomienda enviar a la especialidad de Medicina Física y Rehabilitación a aquellos pacientes con artritis reumatoide con dolor y limitación articular moderados, pacientes con artritis reumatoide con contraindicación para procedimiento quirúrgico, así como pacientes postquirúrgicos a partir de la tercera semana de su cirugía. Todo paciente debe llevar las placas radiográficas de la zona afectada con la finalidad de realizar una valoración integral.

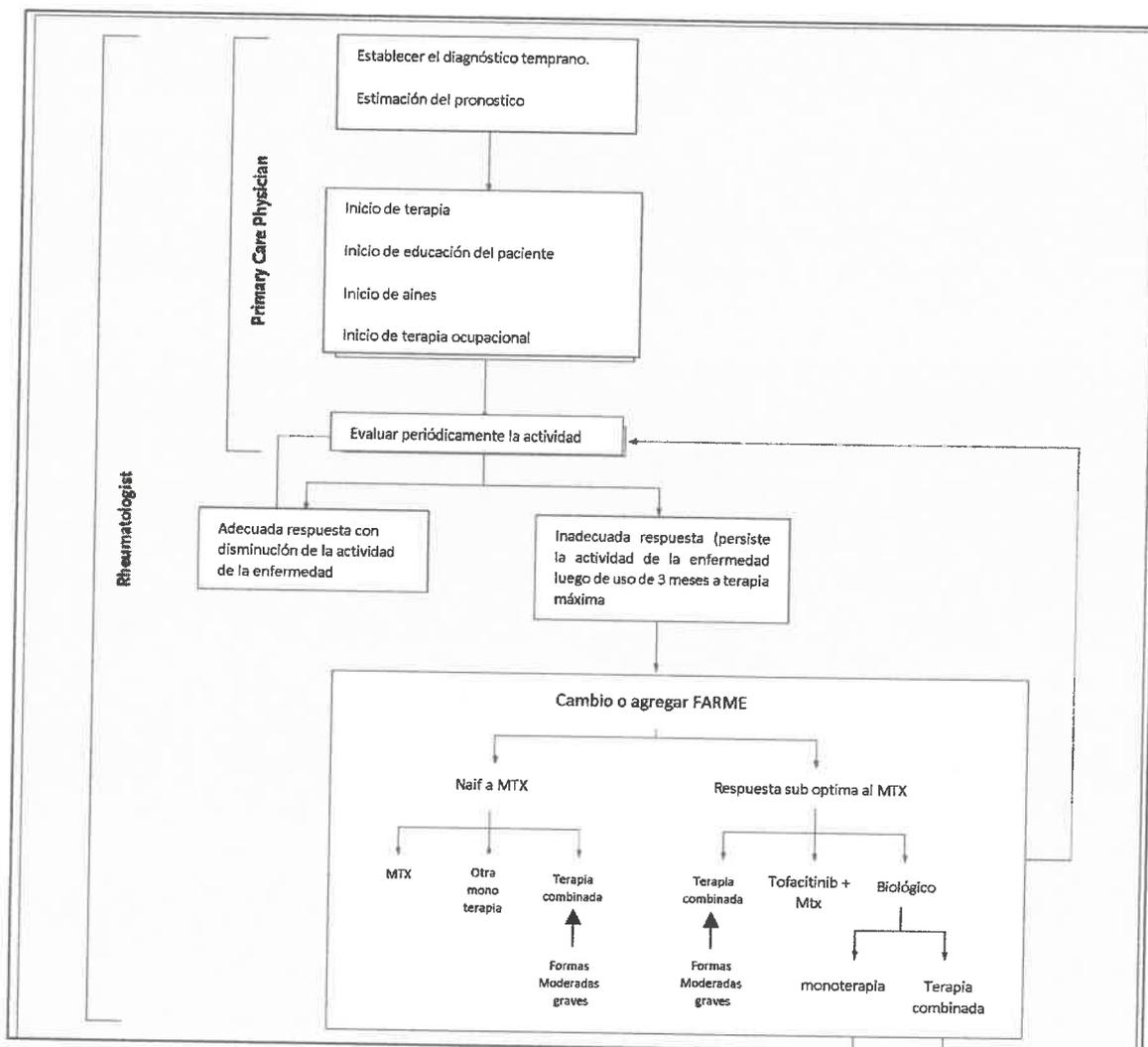


6.7. FLUXOGRAMA

CRITERIOS PARA DERIVACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ARTRITIS REUMATOIDE

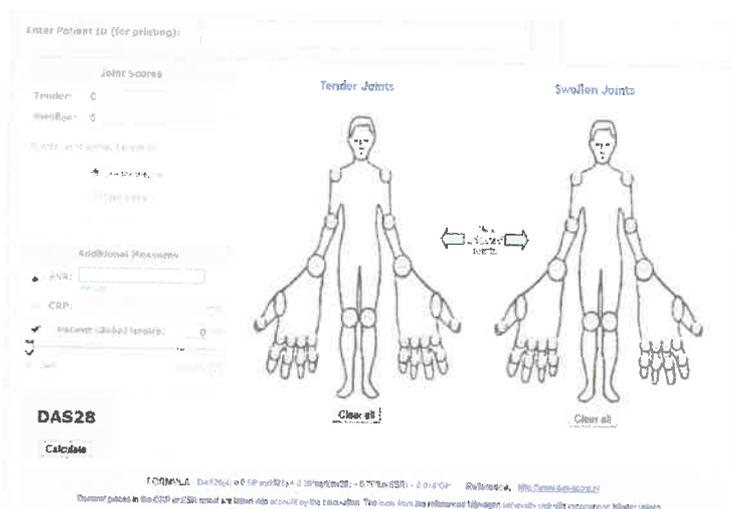


FLUXOGRAMA DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE



VI. ANEXOS.

DAS 28



Calculadora virtual, la cual facilita la evaluación de los pacientes



PODER EJECUTIVO

DECRETOS DE URGENCIA

**DECRETO DE URGENCIA
 N° 007-2019**

**DECRETO DE URGENCIA QUE DECLARA A LOS
 MEDICAMENTOS, PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y
 DISPOSITIVOS MÉDICOS COMO PARTE ESENCIAL
 DEL DERECHO A LA SALUD Y DISPONE MEDIDAS
 PARA GARANTIZAR SU DISPONIBILIDAD**

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA;

CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con el artículo 135 de la Constitución Política del Perú, durante el interregno parlamentario, el Poder Ejecutivo legisla mediante decretos de urgencia, de los que da cuenta a la Comisión Permanente para que los examine y los eleve al Congreso, una vez que éste se instale;

Que, mediante Decreto Supremo N° 165-2019-PCM, Decreto Supremo que disuelve el Congreso de la República y convoca a elecciones para un nuevo Congreso, se revocó el mandato parlamentario de los congresistas, manteniéndose en funciones la Comisión Permanente;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 del precitado Decreto Legislativo dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva.

Que, el artículo 4-A del Decreto Legislativo N° 1161, incorporado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, establece que el Ministerio de Salud, en su condición de ente rector y dentro del ámbito de sus competencias, determina la política, regula y supervisa la prestación de los servicios de salud, a nivel nacional, en las siguientes instituciones: Essalud, Sanidad de la Policía Nacional del Perú, Sanidad de las Fuerzas Armadas, instituciones de salud del gobierno nacional y de los gobiernos regionales y locales, y demás instituciones públicas, privadas y público-privadas;

Que, la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas de los productos farmacéuticos y dispositivos de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 27 de la citada Ley señala que el Estado promueve el acceso universal a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios como componente fundamental de la atención integral en salud, particularmente en las poblaciones menos favorecidas económicamente. Asimismo, el Estado dicta y adopta medidas para garantizar el acceso de la población a los medicamentos y dispositivos médicos esenciales, con criterio de equidad, empleando diferentes modalidades de financiamiento, monitoreando y evaluando su uso;

Que, resulta necesario adoptar medidas que favorezcan el acceso a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos esenciales a la población, asegurando la disponibilidad de medicamentos genéricos en Denominación Común Internacional y de

productos biosimilares, articulando esfuerzos sectoriales basado en un modelo de gestión por resultados con énfasis en garantizar el acceso de los ciudadanos a recursos estratégicos en salud, permitiendo una mayor eficiencia en la cadena de abastecimiento de dichos recursos, aplicando criterios de economías de escala, entre otros;

En uso de las facultades conferidas por el artículo 135 de la Constitución Política del Perú;

Con el voto aprobatorio del Consejo de Ministros; y,

Con cargo de dar cuenta a la Comisión Permanente para que lo examine y lo eleve al Congreso, una vez que éste se instale:

DECRETA:

Artículo 1. Objeto

El presente Decreto de Urgencia tiene por objeto declarar el acceso a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos como parte esencial del derecho a la salud, y disponer medidas para garantizar su disponibilidad.

Artículo 2. Finalidad

El presente Decreto de Urgencia tiene por finalidad modernizar, optimizar y garantizar los procesos necesarios para el abastecimiento de los recursos estratégicos en salud, permitiendo que los mismos estén disponibles y sean asequibles a la población.

Artículo 3. Recursos Estratégicos en Salud

Constituyen recursos estratégicos en salud los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que el Ministerio de Salud reconoce como esenciales en los Petitorios Nacionales correspondientes elaborados de conformidad con lo establecido en la Ley N° 29459 y sus listas complementarias, aprobados mediante Resolución Ministerial. Además, los plaguicidas, productos veterinarios y otros de uso en salud que la Autoridad Nacional de Salud defina como tales por su importancia para la implementación de las estrategias e intervenciones sanitarias y aplicación de políticas públicas en salud.

Artículo 4. Promoción del uso de los medicamentos genéricos y productos biosimilares

El Ministerio de Salud implementa medidas para promover el uso de medicamentos genéricos con Denominación Común Internacional y de productos biosimilares, con la finalidad de mejorar el acceso a la población. Estas medidas abarcan los aspectos de producción, importación, calidad, distribución, prescripción, dispensación, uso e información de estos a la población y a los profesionales de la salud.

Artículo 5. Fortalecimiento de las funciones del Ministerio de Salud para el abastecimiento y disponibilidad de recursos estratégicos en salud

5.1 El Ministerio de Salud ejecuta las actividades de la cadena de abastecimiento público de los recursos estratégicos en salud del Sector Salud, para asegurar su disponibilidad, en el marco del Sistema Nacional de Abastecimiento, a través del correspondiente operador logístico.

5.2 Las actividades de programación, que forma parte de la cadena de abastecimiento público, a desarrollar por el precitado operador logístico, se soportan en los requerimientos definidos por las instituciones prestadoras de servicios de salud – IPRESS públicas a ser atendidas, quienes son responsables de tales definiciones.

Artículo 6. Ámbito de aplicación del abastecimiento de recursos estratégicos en salud

Se encuentran comprendidas en lo establecido en el artículo 5 del presente Decreto de Urgencia las siguientes entidades:

- a) Ministerio de Salud,
- b) Seguro Social de Salud (EsSalud),
- c) Ministerio del Interior,

- d) Ministerio de Defensa,
- e) Ministerio de Justicia y Derechos Humanos,
- f) Instituto Nacional Penitenciario (INPE),
- g) Gobiernos Regionales; y,
- h) Otras entidades públicas que brinden servicios de salud.

Artículo 7. El abastecimiento de los recursos estratégicos en salud

7.1 El Ministerio de Salud implementa mecanismos efectivos para el abastecimiento continuo de los recursos estratégicos en salud con la finalidad de mantener un adecuado nivel de disponibilidad de éstos en las IPRESS públicas en beneficio de la población, entre otros, el mantenimiento de stocks de seguridad, la distribución y redistribución.

7.2 El Seguro Social de Salud (EsSalud), el Ministerio del Interior, el Ministerio de Defensa, el Ministerio de Justicia y Derechos Humanos y el Instituto Nacional Penitenciario (INPE), están facultados a solicitar al Ministerio de Salud a través del órgano competente, la redistribución de los recursos estratégicos en salud. En todos los casos de redistribución se requiere opinión favorable de las entidades involucradas.

7.3 Las Entidades que por sus funciones realicen actividades de abastecimiento de recursos estratégicos en salud, pueden efectuar directamente contrataciones entre ellas, siempre que configuren las condiciones establecidas en el Texto Único Ordenado de la Ley N° 30225, Ley de Contrataciones del Estado, aprobado por Decreto Supremo N° 082-2019-EF.

7.4 El Ministerio de Salud, a través del órgano correspondiente, está autorizado a efectuar adquisiciones a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas (UNFPA), de los recursos estratégicos en salud.

7.5 Para dicho efecto, el Ministerio de Salud suscribe convenios de cooperación técnica u otros de naturaleza análoga con los citados organismos internacionales, previo informe técnico que demuestre las ventajas y beneficios del convenio e informe favorable de la Oficina de Planeamiento y Presupuesto, o la que haga sus veces, mediante el cual se demuestre la disponibilidad de recursos para su financiamiento e informe legal.

7.6 Las transferencias financieras a los organismos internacionales para la adquisición de los recursos estratégicos en salud se autorizan mediante resolución del titular del Ministerio de Salud, que incluye el listado de productos farmacéuticos y se afecta a su presupuesto institucional con cargo a la naturaleza de la específica del gasto que corresponda.

7.7 El Ministerio de Salud, bajo la responsabilidad de su respectivo titular, debe proveer información a la Contraloría General de la República, al Ministerio de Economía y Finanzas y al Organismo Supervisor de Contrataciones del Estado (OSCE). La Contraloría General de la República efectúa control concurrente en las acciones del Ministerio de Salud orientadas a la celebración e implementación de los convenios celebrados en el marco de lo establecido en el presente artículo, de acuerdo a las disposiciones reglamentarias que para dicho efecto emita dicho órgano superior de control.

El Ministerio de Salud informa trimestralmente a la Comisión de Presupuesto y Cuenta General de la República del Congreso de la República sobre el avance o ejecución de las compras autorizadas en la presente disposición.

7.8 Los saldos no utilizados al 31 de diciembre de cada año fiscal de los recursos transferidos por el Ministerio de Salud, con cargo a los recursos de su presupuesto institucional por la fuente de financiamiento Recursos Ordinarios, a favor de los organismos internacionales en el marco de lo establecido en el presente artículo, deben ser devueltos al Tesoro Público conforme a la normatividad del Sistema Nacional de Tesorería.

7.9 Lo establecido en el presente artículo entra en vigencia el 2 de enero de 2020.

Artículo 8. Gestión de la Información

Con base a la información de las Entidades, el Ministerio de Salud implementa el Repositorio Nacional de Datos de Abastecimiento de los Recursos Estratégicos en Salud, a fin de analizar, procesar la información y mejorar la toma de decisiones en salud.

Artículo 9. Financiamiento

9.1 Lo establecido en el presente Decreto de Urgencia se financia con cargo al presupuesto institucional de las entidades involucradas.

9.2 El Seguro Integral de Salud – SIS realiza modificaciones presupuestarias en el nivel institucional a favor del Ministerio de Salud de conformidad con lo establecido en las Leyes Anuales de Presupuesto, para la adquisición de recursos estratégicos en salud para cubrir las atenciones de los afiliados al SIS.

Artículo 10. De la gradualidad de la incorporación de las entidades comprendidas en la cobertura del ámbito de aplicación del abastecimiento de recursos estratégicos en salud

10.1 El Ministerio de Salud incorpora de manera gradual a las entidades comprendidas en el ámbito de aplicación del abastecimiento de recursos estratégicos en salud establecidas en el artículo 6 del presente Decreto de Urgencia. Tal gradualidad se despliega en las siguientes etapas:

1. Primera etapa, Ministerio de Salud - Lima Metropolitana
2. Segunda etapa, Gobiernos Regionales
3. Tercera etapa, los prestadores comprendidos en los literales b), c), d), e), f) y h) del artículo 6 del presente Decreto de Urgencia.

10.2 La primera etapa se inicia con la aprobación del Reglamento del presente Decreto de Urgencia. Mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministerio de Salud se aprueba el inicio de la segunda y tercera etapa a que se refiere el párrafo precedente.

Artículo 11. Refrendo

El presente Decreto de Urgencia es refrendado por el Presidente del Consejo de Ministros, la Ministra de Economía y Finanzas, la Ministra de Salud, la Ministra de Trabajo y Promoción del Empleo, la Ministra de Justicia y Derechos Humanos, el Ministro de Defensa y el Ministro del Interior.

DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS FINALES

PRIMERA. Reglamentación

El presente Decreto de Urgencia es reglamentado mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministerio de Salud y el Ministerio de Economía y Finanzas a propuesta del primero, en un plazo no mayor de treinta (30) días calendario, contados a partir del día siguiente de la publicación del presente Decreto de Urgencia.

SEGUNDA. Vigencia

El presente Decreto de Urgencia entra en vigencia al día siguiente de la publicación de su Reglamento.

TERCERA. Obligación de informar sobre la discontinuación temporal y definitiva de la fabricación o importación de medicamentos y productos biológicos

Todo titular de un registro sanitario y de un certificado de registro sanitario vigente de un medicamento y producto biológico está obligado a informar a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) de los casos de discontinuación temporal o definitiva de la fabricación o importación de dichos productos y de la reactivación de la fabricación o importación de los mismos, según las condiciones que establezca el Reglamento.

Constituye infracción a la presente disposición no informar a la ANM, en las condiciones establecidas, de los casos de discontinuación temporal o definitiva de la

fabricación o importación de medicamentos y productos biológicos y de la reactivación de la fabricación o importación de los mismos, lo cual es sancionado con multa de hasta dos (2) Unidades Impositivas Tributarias – UIT.

La ANM divulga en su página web la información proporcionada por el titular del registro sanitario y del certificado de registro sanitario vigente de un medicamento y producto biológico, respecto de la discontinuación temporal o definitiva de la fabricación o importación de dichos productos y de la reactivación de la fabricación o importación de los mismos, según las condiciones y plazos de información que se establezcan en el Reglamento.

CUARTA.- Listado de medicamentos esenciales bajo denominación común internacional en farmacias, boticas y servicios de farmacias del sector privado

En un plazo no mayor de (30) días calendario, contados a partir de la publicación del presente Decreto de Urgencia, el Ministerio de Salud aprueba el listado de hasta 40 medicamentos esenciales genéricos en Denominación Común Internacional contenidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales – PNUME los cuales deberán mantenerse disponibles o demostrar su venta en farmacias, boticas y servicios de farmacias del sector privado.

Constituye infracción a la presente disposición no tener disponibilidad para la dispensación de los medicamentos esenciales genéricos en Denominación Común Internacional contenidos en el listado aprobado por el Ministerio de Salud o no demostrar su venta, lo cual es sancionado con amonestación o multa de hasta dos (2) Unidades Impositivas Tributarias – UIT. Los criterios, los límites mínimos de los medicamentos del listado y los límites mínimos de su disponibilidad, graduación de las sanciones y demás disposiciones procedimentales serán aprobados en el reglamento.

La presente disposición tiene vigencia hasta el 31 de diciembre de 2020. El Ministerio de Salud, en coordinación con el Ministerio de Economía y Finanzas, efectúa una evaluación técnica de los resultados de la presente disposición.

QUINTA. Gradualidad de la implementación del fortalecimiento del abastecimiento de los recursos estratégicos en salud

La implementación de lo dispuesto en el presente Decreto de Urgencia se realiza de modo gradual y progresivo y se supedita a la disponibilidad presupuestaria de las Entidades, así como a los compromisos contractuales vigentes al momento de la implementación. El Ministerio de Salud, mediante Resolución Ministerial, determina los mecanismos bajo los cuales cada una de las Entidades del ámbito del presente Decreto de Urgencia se incorpora a ésta.

SEXTA. Autorización al Ministerio de Salud a comercializar medicamentos genéricos al público en general

El Ministerio de Salud podrá comercializar al público en general, los medicamentos genéricos del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales – PNUME.

Mediante Decreto Supremo del Ministerio de Salud, refrendado por la Ministra de Economía y Finanzas y la Ministra de Salud, a propuesta de esta última, en un plazo no mayor de noventa (90) días contados a partir de la vigencia del reglamento de la presente norma, se establece los lineamientos e instrumentos para la implementación progresiva de la presente disposición a partir del año fiscal 2021.

DISPOSICIÓN COMPLEMENTARIA TRANSITORIA

ÚNICA. Fiscalización orientativa

Durante los primeros tres (3) meses de entrada en vigencia del presente Decreto de Urgencia se realizan fiscalizaciones orientativas respecto de las obligaciones establecidas en la Cuarta Disposición Complementaria Final, mediante una verificación de su cumplimiento sin fines punitivos.

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima, a los treinta días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.

MARTÍN ALBERTO VIZCARRA CORNEJO
Presidente de la República

VICENTE ANTONIO ZEBALLOS SALINAS
Presidente del Consejo de Ministros

MARÍA ANTONIETA ALVA LUPERDI
Ministra de Economía y Finanzas

WALTER MARTOS RUIZ
Ministro de Defensa

CARLOS MORÁN SOTO
Ministro del Interior

ANA TERESA REVILLA VERGARA
Ministra de Justicia y Derechos Humanos

ELIZABETH ZULEMA TOMÁS GONZÁLES
Ministra de Salud

SYLVIA E. CÁCERES PIZARRO
Ministra de Trabajo y Promoción del Empleo

1822703-1

**DECRETO DE URGENCIA
Nº 008-2019**

**DECRETO DE URGENCIA QUE ESTABLECE
MEDIDAS EXTRAORDINARIAS PARA LA
REACTIVACIÓN DE OBRAS PÚBLICAS
PARALIZADAS A NIVEL NACIONAL**

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con el artículo 135 de la Constitución Política del Perú, durante el interregno parlamentario, el Poder Ejecutivo legisla mediante decretos de urgencia, de los que da cuenta a la Comisión Permanente para que los examine y los eleve al Congreso, una vez que este se instale;

Que, mediante Decreto Supremo N° 165-2019-PCM, Decreto Supremo que disuelve el Congreso de la República y convoca a elecciones para un nuevo Congreso, se revocó el mandato parlamentario de los congresistas, manteniéndose en funciones la Comisión Permanente;

Que, en dicho contexto el Poder Ejecutivo ha identificado como de suma relevancia emitir disposiciones que permitan reactivar las obras públicas paralizadas, toda vez que los niveles de ejecución de las inversiones tienen un impacto directo tanto en la actividad económica del país como a nivel social, siendo que las obras públicas que se encuentran paralizadas no cumplen el objeto de satisfacer servicios públicos en beneficio de la población;

Que, de acuerdo con un reporte de obras paralizadas emitido por la Contraloría General de la República a nivel de Gobierno Nacional y Gobiernos Regionales, se ha identificado que existen 867 obras paralizadas que representan un monto de S/ 16 870 855 767,00 (Dieciséis Mil Ochocientos Setenta Millones Ochocientos Cincuenta y Cinco Mil Setecientos Sesenta y Siete y 00/100 Soles), lo cual reviste mayor gravedad considerando que gran cantidad de obras paralizadas cuentan con un mayor nivel de ejecución, advirtiéndose a partir del reporte antes citado de la Contraloría General de la República que, de las 867 obras paralizadas identificadas, 528 se encuentran en un nivel de avance físico igual o superior al 50%;

Que, en ese marco, se ha determinado la necesidad que las Entidades de los tres niveles de gobierno elaboren un diagnóstico de las obras públicas paralizadas que se encuentran a su cargo, el cual permita a su vez determinar un curso de acción con el objetivo de poder reactivarlas;

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA.

1. CIE 10 según OMS/OPS, https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9178:2013-actualizaciones-cie-10&Itemid=40350&lang=es
2. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
3. Iain B. McInnes, Mechanisms of Disease, The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *n engl j med* 365;23 nejm.org december 8, 2011.
4. Guadalupe Mendoza-Vázquez, Artritis reumatoide y dislipidemias, *El Residente*, Enero-Abril 2013 / Volumen 8, Número 1. p. 12-22.
5. Ramos NF, Bernard MG, Lom OH. Manual Clínico de Reumatología. 2a ed. México: Manual Moderno; 2004. p. 79-87.
6. Goldman L, Bennett JC. Cecil. Tratado de Medicina Interna 21ª ed./ciudad de México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2002 p. 1649-57.
7. Ernest H.S. Choy MD, Gabriel S, Panayi MD. Cytokine pathway and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 907-916.
8. Alexander J. Macgregor, characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins, *arthritis & rheumatism* vol. 43, no. 1, january 2000, pp 30-37.
9. Anders J. Svendsen, on the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes—a population based twin study, *plus one* | www.plosone.org, february 2013 | volume 8 | issue 2 | e57304.
10. Iain B. McInnes, Mechanisms Of Disease, the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *n engl j med* 2011;365:2205-19.
11. Carmona, Loreto. (2002). Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 29. 86-89.
12. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina O, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: A capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:317-21.
13. Senna ER, de Barros AL, Silva EQ, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594-7.
14. Anaya JM, Correa PA, Mantilla R, Jiménez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdó. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:191-8.
15. Eduardo M. Acevedo-Vásquez, Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú, *Rev Soc Peru Med Interna* 2012; vol 25.
16. Matthey DL, Hutchinson D. Smoking and HLA-DR shared epitope alleles in rheumatoid arthritis: comment on the article by Padyukov et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3676-8, 3675-6; author reply.
17. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:54-60.
18. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1993;329:466-71.
19. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:94-8.
20. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:454-60.
21. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol*. 2004;31:207-13.
22. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011.
23. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1588-94.
24. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33:1069-74.
25. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2005-13.
26. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 2009;20:896-901.
27. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2004;31:1310-9.
28. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R16.
29. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Lems WF, Van de Stadt RJ, De Koning MH, Reesink HW, et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3719-20.
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
31. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72-7.
32. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2143-9.
33. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:745-7.
34. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol*. 2011;38:53-9.
35. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:222-7.
36. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Gradstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3055-60.
37. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:83-91.
38. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:631-5.
39. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35:70-6.



40. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:727-30.
41. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:371-8.
42. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mougin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:905-9.
43. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Kallberg H, Ronnelid J, Lundberg J, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1072-6.
44. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:980-2.
45. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1990;1:285-91.
46. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1955-61.
47. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999;42:910-7.
48. Sanmartí R. ¿Se puede predecir la evolución de la artritis reumatoide? *Rev Esp Reumatol* 2000;27:260-5.
49. Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guades C, Youinou P, Le Goff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2534-8.
50. Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with «sawtooth» strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
51. Factores pronósticos de la artritis reumatoide. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (GUIPCAR). Sociedad Española de Reumatología 2001;68-70.
52. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
53. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985;38:973-84.
54. Glava Testino C, Cardiel M, Arce Salinas A, Alarcón Segovia D. Factors associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:589-94.
55. Weyand CM, Niccock KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
56. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2174-83.
57. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;89:2022-39.
58. Emery P, Salmon M, Bradley H, Wardsworth P, Tunn E, Bacon PA, et al. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992;305:1387-9.
59. Reveille JD, Alarcón GS, Fowler SE, Pillemer SR, Neuner R, Clegg DD, et al. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis: the MIRA trial group minocycline in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1802-7.
60. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:2120-6.
61. Van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWG, Bijlisma JWJ. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-74.
62. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1029-35.
63. Van Leeuwen MA, Van der Heijde DMFM, Van Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.
64. Young A, Corbett M, Winfield J, Jaqueremanda D, Williams P, Pappasavvas G, et al. A prognostic index for erosive changes in the hands, feet and cervical spine in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:94-101.
65. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996;35:1096-100.
66. Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:309-19.
67. Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:471-6.
68. Young A. Short term outcomes in recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2):79-86.
69. Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 years study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
70. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.
71. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extraarticular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973;54:445-52.
72. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 years follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623-9.
73. Kruger K, Bu De KU, Schattenkirchner M. Studies on longterm compliance of basic therapeutics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Akt Rheumatol* 1993;18:120-6.
74. Martínez A, Battle-Gualda E, Pascual E. Curso y evolución de la artritis reumatoide. Factores pronóstico. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 2000;1:65-72.
75. Sweeney SE et al. Características clínicas de la artritis reumatoide. En: Firestein GS et al, eds: *Kelley & apos; s Textbook of Rheumatology*. Novena Ed. Filadelfia, Pensilvania: Saunders; 2013: 1109-36.



76. Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH, Weaver WD y Fahrenbruch CE: Una experiencia con medicamentos antiarrítmicos en 941 pacientes resucitados de un paro cardíaco inicial entre 1970 y 1985. *Am J Cardiol* 1991; 68: pp. 1025-1031.
77. Miller RR, Hilliard G., Lies JE, Massumi RA, Zelis R., Mason DT y Amsterdam EA: efectos hemodinámicos de la procainamida en pacientes con infarto agudo de miocardio y comparación con lidocaína. *Am J Med* 1973; 55: págs. 161-168.
78. Khan AH: Estudios electrofisiológicos en bloqueo de rama izquierda como resultado de la terapia con procainamida. *J Pak Med Assoc* 1976; 26: págs. 34-36.
79. Aletaha D, Neogi T, Silman. Guía de Práctica Clínica: Nuevos criterios para el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide, New diagnostic classification for rheumatoid arthritis AJ, et al *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1580-1588.
80. Jackie L Nam, Anca I Catrina, Paul Emery, Textbook on Rheumatic Diseases. 2th ed. Early Arthritis cap 8, 205-228, 2012
81. DR. Eduardo wainstein g. Msc epidemiología de Reumatología, Departamento de Medicina interna. Clínica Las Condes. Laboratory in rheumatology, REV. MED. CLIN. CONDES - 2012; 23(4) 371-376
82. Francesca Ingegnoli, Roberto Castelli, and Roberta Gualtierotti, Rheumatoid Factors: Clinical Applications, Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 35 (2013), Issue 4, Pages 727-734.
83. T.B. NIEWOLD, M.J. HARRISON and S.A. PAGET, Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis, *Q J Med* 2007; 100:193-201.
84. R. Schumacher, Jr. and A. Reginato Atlas of Synovial Fluid Analysis and Cristal Identification, 1991.
85. Juan Carlos Hermosa Hernán, Roberto Pascual González, Rodilla; *AMF* 2016;12(10):596-609
86. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(suppl 1):9-16
87. Adriana Rojas-Villarraga, MD* Enrique Calvo Páramo, MD**, imágenes diagnósticas en artritis reumatoide, *MEDUNAB*, Vol. 9 Número 2 - Agosto de 2006.
88. Roemer F, Hotsbeeck M, Genant H. Musculoskeletal ultrasound in rheumatology: A radiologic perspective. *Arthritis Care Res* 2005; 53:491-3.
89. Brown A, O'Connor P, Roberts T et al Recommendations for musculoskeletal ultrasonography by rheumatologists: setting global standards for best practice by expert consensus. *Arthritis Care Res* 2005; 53: 83-92.
90. D'Agostino M, Breban M. Ultrasonography in inflammatory joint disease: why should rheumatologists pay attention? *J Bone Spine* 2002; 69: 252-5.
91. O'Connor P Grainger A. Ultrasonoud imaging of joint disease *Imaging* 2002; 14: 188-201.
92. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. Omeract Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions and Scoring System (Omeract 2002 Ramris). *J Rheumatol* 2003; 30: 1385-86.
93. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejlberg B, Bird P, Emery P, Genant H, Conaghan P. An introduction to the Eular-Omeract rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (s1):i3-7.
94. Goldbach-Mansky R, Mahadevan V, Yao L, Lipsky PE. The evaluation of bone damage in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S50-53.
95. Narvaez JA, Narvaez J, Roca Y, Aguilera C. MR imaging assessment of clinical problems in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2002; 12: 1819-28.
96. Østergaard M, Duer A, Moller U, Ejlberg B. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 861-79.
97. Cimmino MA, Bountis C, Silvestri E, Garlaschi G, Accardo S. An appraisal of magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 180-95.
98. Østergaard M, Gideon P, Sorensen K, Hansen M, Stoltenberg M, Henriksen O, Lorenzen I. Scoring of synovial membrane hypertrophy and bone erosions by MR imaging in clinically active and inactive rheumatoid arthritis of the wrist. *Scand J Rheumatol* 1995;24:212-8.
99. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:350-6.
100. Lindegaard H, Valløe J, Hørslev-Petersen K, Junker P, Østergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 770.
101. McQueen FM, Stewart N et al: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 156-63.
102. McGonagle D, Richardson C, Green M et al: The majority of patients with rheumatoid arthritis have erosive disease at presentation when magnetic resonance imaging of the dominant hand is employed. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl): 444.
103. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 156-63.
104. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, Quinn M, Karim Z, Green MJ, Proudman S, Isaacs J, Emery P. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 64-71.
105. Minoves M, Riera E. Metabolic bone disease and related pathology. En: Domènech-Torné FM, Setoain Quinquar J, editors. *Nuclear medicine imaging in benign bone and joint diseases*. Barcelona: Masson; 2005. p. 123-46.
106. Weissberg DL, Resnick D, Taylor A, Becker M, Alazraki N. Rheumatoid arthritis and its variants: analysis of scintiphotography, radiographic, and clinical examinations. *AJR Am J Roentgenol*. 1978;131:665-73.
107. Hoffer PB, Genant HK. Radionuclide joint imaging. *Semin Nucl Med*. 1976;6:121-37.
108. Shearman J, Esdaile J, Hawkins D, Rosenthal L. Predictive value of radionuclide joint scintigrams. *Arthritis Rheum*. 1982;25:83-6.
109. Vos K, de Bois MHW, Pauwels EFK. Arthritis: current status of scintigraphy an future trends. En: Murray IPC, Ell PJ, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Vol. 2. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 1279-91.
110. Al-Janabi MA, Critchley M, Mathy P, Britton KE. Radiolabelled white blood cell imaging in arthritis. Is it a blood pool effect? *Nucl Med Commun*. 1991;12:1013-24.
111. Polisson RP, Schoenberg OI, Fischman A, Rubin R, Simon LS, Rosenthal D, et al. Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:819-25.
112. Beckers C, Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004;45:956-64.



113. Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamimoto R, Miyata Y, Yamashita H, et al. FDG PET for rheumatoid arthritis: Basic considerations and whole-body PET/CT. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1228:29-38.
114. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Boellaard R, Hoekstra OS, Dijkmans BA, et al. 18F-FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis: An explorative study. *J Nucl Med*. 2011;52:77-80.
115. Roivainen A, Hautaniemi S, Möttönen T, Nuutila P, Oikonen V, Parkkola R, et al. Correlation of 18F-FDG PET/CT assessments with disease activity and markers of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis following the initiation of combination therapy with triple oral antirheumatic drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:403-10.
116. I. Martínez-Rodríguez * y J.M. Carril , Actualización del uso de radiotrazadores PET en patología inflamatoria, *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(6):378-386.
117. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-795.
118. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA, International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom*. 2002; 5 Suppl: S29-38.
119. JOSÉ ANTONIO LOZANO, Artritis reumatoide (II). Tratamiento; Farmacoterapia 98-104, 2001
120. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD003113
121. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
122. MSc. Cossette Díaz Socorro, MSc. Silvia Elena Turcios Tristán, MSc. Erick Robles Torres, Dra. Yudit García García, Glucocorticoid deprivation síndrome, *Revista Cubana de Endocrinología* 2014;25(2):198-205.
123. Dra. María ángela carreño, CURRENT MEDICAL THERAPY IN RHEUMATOLOGY; *Rev. Med. Clin. CONDES* 2012;23 (4) 413-422
124. Dra. Mercedes Perez Conesa, unidad de enfermedades autoinmunes, Hospital universitario Miguel Servet de zaragoza.
125. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Clinics North Am* 1997;23:739-756.
126. Weinblatt ME. Methotrexate. En: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001;841-852.
127. Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada V, Blanco Alonso R. Lefunomida en la artritis reumatoide. *Mecanismos de acción, eficacia y toxicidad. Seminarios Fundación Española Reumatología* 2000;1:73-82.
128. Álvaro-Gracia Álvaro, JM. Lefunomida: actualización sobre su eficacia y seguridad en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;1 (Suppl 1):36-43.
129. Stein CM. Immunoregulatory drugs. En Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 6ª ed. Philadelphia. WB Saunders, 2001, 879-898.
130. A Rodríguez de la Serna. Fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. En E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J Carbonell Abelló, JJ Gómez Reino (eds): *Tratado de Reumatología*, Madrid, Arán ediciones S.A., 1998, 2393-2403.
131. J.M. Senabre, J. Rosas, C. Santos-Ramírez, G. Santos-Soler, Fármacos inmunomoduladores, *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR, Capítulo 48: Fármacos inmunomoduladores*.
132. Ficha técnica de Tacrolimus. <http://www.ema.europa.eu>
133. Alfredo Berroca, Francis Valdivia; Artritis Reumatoide Manejo con biológicos y moléculas pequeñas. Mecanismo de acción de inhibidores JAK: Tofacitinib y Baricitinib. *Capítulo 22, 104-108*
134. Acevedo-Vásquez E, Maldonado M, Alarcón GS. Terapia biológica en artritis reumatoide. En Acevedo-Vásquez E, Jara-Quezada LJ, Alarcón GS. *Artritis Reumatoide. Una actualización de conceptos*. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia pp: 343-70.
135. Decreto de urgencia, N°07-2019. Decreto de urgencia que declara a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos como parte esencial del derecho a la salud y dispone medidas para garantizar su disponibilidad.
136. Dixon W, Watson K, Lunt M, et al: Rates of Serious Infection. Including Site -Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-2376.
137. Dixon W, Watson K, Hrych K, et al: The incidence of serious infections is not increased in patients with Rheumatoid Arthritis treated with anti TNF drugs compared to those treated with traditional DMARDs: results from a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl)S:738.
138. Jacobsen LTH, Turesson C, Gulfe A et al. No increase in severe infections and rheumatoid arthritis patients treated with TNF blockers. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl)S:341.
139. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-3412.
140. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt M, et al: Anti Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Serious Bacterial infections in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-1764.
141. Kroessen S, Widmer F, Tyndall A. et al: Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF alfa therapy. *Rheumatology* 2003;42(5):617-621.
142. Kasahara S, Ando K, Salto K, et al: Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003; 77: 2469- 2476.
143. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D, et al: Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;43 Suppl 2:ii18-ii24.
144. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D, et al: Hepatitis B Virus reactivation with immunosuppressive therapy rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):983-989.
145. Furst D, Breedveld F, Kaldan J, et al: Updated consensus statement on biological agents, for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl III ii2-iii22.
146. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art N°:CD000957.
147. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-346.
148. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al: BSR & BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug therapy (DMARD) in consultation with the British Association of Dermatologists. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group in association with the British Association of Dermatologists (BAD). *Rheumatology (OXFORD)* 2008;47(6):924-925.



149. GUIPCAR 2007: Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoidea (Sociedad Española de Reumatología 2007). www.ser.es/contenidos_practicaclinica/guias_practica_clinica/GUIPCAR.html.
150. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, 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(11):3381-3390.
151. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1444-1449.
152. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-648.
153. Brooks PJ, Spruiell WJ, Parish RC, et al: Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-94.
154. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al: A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20(11):1845-1849.
155. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):86-90.
156. Ortiz Z, Shea B, Suárez Almazor M, Moher D, Wells G, et al: Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD000951.
157. van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, et al: Effect of Folic or Folinic Acid Supplementation on the Toxicity and Efficacy of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1515-1524.
158. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum* 1994;12:833-841.
159. O'Dell JR: Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-2602
160. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with Leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-2550.
161. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 44(2):328-346.
162. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al: BSR & BHR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug therapy (DMARD) in consultation with the British Association of Dermatologists. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group in association with the British Association of Dermatologists (BAD). *Rheumatology (OXFORD)* 2008;47(6):924-925.
163. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al: Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
164. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: safety and effectiveness of Leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):1595-1603.
165. Poór G, Strand V. Efficacy and safety of Leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43(6):744-749.
166. van der Heijde D, van Riel P, Nuvér-Swart E, et al: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-years follow up. *Lancet* 1990; 335:539-542.
167. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000958.
168. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al: Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1997;350:309-318.
169. Primer consenso latinoamericano sobre el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoidea. Asociaciones reumatológicas latinoamericanas de la liga panamericana de asociaciones de reumatología (Pan-American League of Associations for Rheumatology, PANLAR) y el Grupo Latinoamericano de Estudios de Artritis Reumatoide (GLADAR). *Rheumatology* 2006;45 Suppl 2, en español.
170. Maldonado Cocco JA, Citera G: Tratamiento de la artritis reumatoidea en Reumatología, Maldonado Cocco JA. *AP Americana* 2000:191-205.
171. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD000959.
172. José Manuel Rodríguez Ferrer¹, José Antonio Sáez Moreno^{1,2}, Francisco Jorge Rodríguez Hurtado³, Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations. *Actual Med*. 2014; 99: (792): 85-91
173. Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, et al. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6- thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000;135:256-262.
174. Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:319-332.
175. Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:400-415.
176. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Tugwell P, Wells G, Ciclofosfamida para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, *Cochrane*, 23 octubre 2000
177. Guías de manejo de la artritis reumatoide Consenso 2010, ISSN 0001-6002/2011/Supl.Reuma/19-25 Acta Médica Costarricense, ©2011 Colegio de Médicos y Cirujanos Asociación Costarricense de Reumatología.
178. José Luis Andreu-Sánchez, Jesús Sanz-Sanz, Pilar Muñoz-Carreño y Lucía Silva-Fernández, Tratamientos Combinados; En La Artritis Reumatoide SEMINARIOS DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA , Vol. 6 / Núm 4 - pp. 151-61 / 2005
179. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591.
180. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use initial U.S. Approval: 2012.
181. Maxime Dougados, Désirée van der Heijde, Ying-Chou Chen, Maria Greenwald, Edit Drescher, Jiajun Liu, Scott Beattie, Sarah Witt, Inmaculada de la Torre, Carol Gaich, Terence Rooney, Douglas Schlichting, Stephanie de Bono, Paul Emery, Baricitinib en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los DMARD sintéticos convencionales: resultados del estudio RA-BUILD, *Anales de las enfermedades reumáticas* 2017, 76 (1): 88-95



182. Peter C Taylor, Edward C Keystone, Désirée van der Heijde, Michael E Weinblatt, Liliana Del Carmen Morales, Jaime Reyes Gonzaga, Sergey Yakushin, Taeko Ishii, Kahaku Emoto, Scott Beattie, Vipin Arora, Carol Gaich, Terence Rooney, Douglas Schlichting, William L Macías, Stephanie de Bono, Yoshiya Tanaka, Baricitinib versus placebo o adalimumab en la artritis reumatoide, *New England Journal of Medicine* 2017 16 de febrero de 376 (7): 652-662
183. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8):431. doi:10.1007/s11926-014-0431-x
184. Aproximación de discapacidad en artritis reumatoide. Resultados de un programa de atención integral Sandra Milena Barrera Castro, Ángela Maryoure Gigliola Suárez Moya, Luis Mauricio Mora, Edwin Antonio Jáuregui Cuartas et.al, *revcolombreumatol.* 2017;24(3):138-144
185. Morbidity and mortality present in a group of Cuban patients presenting with rheumatoid arthritis Reinaldo R. Acosta Hernández; Concepción Castell Pérez; María Julia Hernández Duartell; Abel Pernas González IV, *Revista Cubana de Medicina.* 2009; 48(2)
186. Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis: a relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med* 1981; 141: 615-619.
187. Segal R, Caspi D, Tisher M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1182-1185.
188. Foster S, Forsot, SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotising scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology* 1984; 91: 1253-1263
189. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheum* 1993; 1: 1-16
190. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 511-514.
191. Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hung* 1992; 40: 149-186.
192. Samuels B, Lee JC, Engelmann EP, Hopper J Jr. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: Relationship to gold therapy. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 319-321.
193. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 288-297.
194. Dra. Luisa Servioli, Dr. Jorge Facal, Dra. Sandra Consan, iGabriel Maciel, Dr. Alejandro Fernández; Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas Blood cytopenias in systemic autoimmune conditions, *Arch Med Interna* 2014; 36(3):101-109 101 © Prensa Médica Latinoamericana. 2014 ISSN 0250-3816 - Printed in Uruguay - All rights reserved.

195.

