

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA ARTRITIS REUMATOIDE

Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Gerencia de Prestaciones Hospitalarias

Febrero 2011

DR. FELIX RAFAEL ORTEGA ÁLVAREZ

**Presidente Ejecutivo de EsSalud**

**DR. JAVIER ROSAS SANTILLANA**  
**Gerente General de EsSalud**

**DR. ALFREDO BARREDO MOYANO**  
**Gerente Central de Prestaciones de Salud**

**DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA**  
**Gerente de Prestaciones Hospitalarias**

**TÍTULO ORIGINAL:            GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE  
ARTRITIS REUMATOIDE**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD  
GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD  
Jr. Domingo Cueto N° 120 Jesús María - Lima 11 – Perú**

**DERECHOS DE AUTOR:**

Este documento no puede reproducirse total o parcialmente por ningún método gráfico, electrónico o mecánico, incluso los sistemas de fotocopiado, registro magnetofónico o alimentación de datos; sin previo permiso de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud.

**EQUIPO TÉCNICO PARA LA ELABORACIÓN, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ARTRITIS REUMATOIDE:****RED ASISTENCIAL REBAGLIATI:**

Dr. Felipe Becerra Rojas – Médico Jefe del Servicio de Reumatología  
Dr. Eduardo Rhor López – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

**RED ASISTENCIAL ALMENARA:**

Dr. José Alfaro Lozano – Médico Asistente del Servicio de Reumatología  
Dr. Mariano Cucho Venegas – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

**RED ASISTENCIAL SABOGAL:**

Dr. Manuel Zamora Chávez – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

**COORDINADOR – GCPS:****DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA**

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

**RESOLUCIÓN QUE APRUEBA LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**

RESOLUCIÓN DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N° 19 -GCPS-ESSALUD-2011

Lima, 04 FEB 2011

VISTA:

La Carta N° 076 -GPH-GCPS-ESSALUD-2011, de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, mediante la que se sustenta la selección y priorización para elaboración de los proyectos de las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Seronegativas; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 366-PE-ESSALUD-2010, de fecha 20 de Agosto del 2010, se aprueba la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud;

Que son funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, conducir la formulación e implantación de normas y procedimientos para la atención integral de salud en los Servicios Finales, Servicios Intermedios, Servicios de Cuidados Críticos, estrategias sanitarias, y organización y articulación de los mismos con criterios de costo-efectividad, basados en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias institucionales; a fin de garantizar la oportunidad, pertinencia y continuidad de las prestaciones de salud con los estándares de calidad y eficiencia requeridos; y promover el uso de instrumentos que mejoren la gestión de los servicios, la gestión clínica, intervenciones costo-efectivas y uso de la medicina basada en evidencias



Que, en el artículo 24° del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se establece como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias;



Que, es función de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, de acuerdo a lo señalado en el literal c) del artículo 34°, del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud el elaborar y proponer las intervenciones y actividades de la Cartera de Servicios, Guías de Práctica Clínica y Planes de Salud en el ámbito de la consulta ambulatoria y hospitalización con criterios de costo-efectividad, basadas en evidencias y acorde y acorde con las prioridades sanitarias;


 Que, en el ejercicio de sus atribuciones, la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias ha conducido la elaboración de las **Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Seronegativas**; con el concurso de Médicos Especialistas de los Hospitales Nacionales Guillermo Almenara Irigoyen, Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital IV Alberto Sabogal Sologuren; acorde a las normas institucionales y sectoriales vigentes, así como a estándares internacionales para la elaboración de GPC Basadas en Evidencias;

Por lo expuesto y por ser de interés Institucional, es necesario aprobar los documentos técnico normativo mencionados en el considerando precedente;



Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

**SE RESUELVE:**

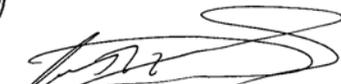
 1. **APROBAR**, las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Seronegativas; que forman parte de la presente Resolución.

 2. **ENCARGAR**, a la Oficina de Apoyo a la Gestión e Información a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información, la difusión e implementación de las indicadas Guías.

 3. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, conducir el proceso evaluación y actualización periódica de las indicadas Guías Clínicas.

 4. **ENCARGAR**, a los Gerentes / Directores de las Redes Asistenciales, la implementación e implantación de las Guías mencionadas, en los Centros Asistenciales de su jurisdicción, según nivel de complejidad y competencia.

 5. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Primarias de Salud, Gerencia de Control de Prestaciones y Gerencia de Operaciones de Salud, de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, según sus ámbitos de competencia; la realización de las actividades de monitoreo y control de la implementación y adherencia a las indicadas Guías referidas en el Numeral 1.

**REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE**
  
 Dr. ALFREDO BARRERO MOYANO  
 Gerente Central de Prestaciones de Salud  
 ESSALUD

## ÍNDICE

	<u>Página</u>
RESUMEN	
CIE10	
1 INTRODUCCION	11
2 OBJETIVOS	12
3 DEFINICION DEL PROBLEMA DE SALUD	12
4 POBLACION OBJETIVO	12
5 DIAGNOSTICO	13
6 FACTORES PRONOSTICOS	15
7 INDICES DE EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDAD	16
8 DETERMINACION DEL DAÑO Y DISCAPACIDAD	17
9 AYUDA DIAGNOSTICA	18
10 MANEJO NO FARMACOLOGICO	19
11 MANEJO FARMACOLÓGICO	20
12 MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES DE LA AR	25
13 FLUJOGRAMA Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS	26
14 NIVELES DE ATENCION	26
15 CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	27
16 RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO	28
17 DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES	28
18 ANEXOS	30
19 BIBLIOGRAFIA	38

**RESUMEN:**

<b>PROTOCOLO/GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO</b>	
<b>TITULO: Artritis Reumatoide</b>	
<b>CIE-10: M05.3, M05.9, M06.0, M06.4</b>	
<b>Definición:</b>	Enfermedad autoinmune, sistémica, con compromiso poliarticular simétrico, de pequeñas, medianas y grandes articulaciones, caracterizada por proliferación sinovial y daño estructural de hueso, cartílago y partes blandas.
<b>Etiopatología</b>	Autoinmune, de causa desconocida
<b>Nivel de Atención</b>	Detección de casos probables: todos los niveles. Diagnóstico y Tratamiento: Niveles I y II que cuenten con Reumatólogo. Nivel III: Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos (Resol. N° 549- GG-2007).
<b>Factores de mal Pronóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sexo femenino</li> <li>✓ Factor Reumatoide o anti-CCP positivo</li> <li>✓ Reactantes de fase aguda persistentemente elevados</li> <li>✓ Erosiones por imágenes, en fases tempranas</li> <li>✓ Compromiso de articulaciones grandes</li> <li>✓ Compromiso de múltiples articulaciones</li> <li>✓ Capacidad funcional disminuida desde el inicio</li> </ul>
<b>Clasificación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Artritis Reumatoide Seropositiva</li> <li>✓ Artritis Reumatoide Seronegativa</li> <li>✓ Poliartropatía Inflamatoria (Poliartritis indiferenciada)</li> </ul>
<b>Criterios de Diagnóstico</b>	Presencia por 6 ó mas semanas de: artritis simétrica, de manos, de $\geq 3$ áreas articulares, rigidez matutina mayor de una hora. Además nódulos reumatoides, cambios radiológicos compatibles y factor reumatoide positivo. En fases tempranas de enfermedad usar los criterios ACR/EULAR 2010.
<b>Diagnóstico Diferencial</b>	Artritis Reactivas Virales (vgr. Hepatitis C, parvovirus B19, etc). Artritis en otras Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo (vgr. LES, Síndrome de Sjögren) Artritis asociada a enfermedades neoproliferativas (vgr. Linfomas, CA pulmón)
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Manejo multidisciplinario: Reumatología, Ortopedia, Medicina Física y Terapia Ocupacional, Psicología, Trabajo Social, Educación del Paciente.</li> <li>✓ Nutrición: Todo paciente con AR debe tener acceso a atención nutricional personalizada, en la que se brindará indicaciones para adoptar una alimentación especial orientada a contribuir en el tratamiento de la enfermedad.</li> <li>✓ Manejo de dolor: AINES y analgésicos: ibuprofeno, indometacina, naproxeno, paracetamol, tramadol.</li> <li>✓ DARME no biológico: Metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, leflunomida, aurotiomalato, azatioprina, hidroxicloroquina, ciclofosfamida.</li> <li>✓ Glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona, triamcinolona)</li> <li>✓ Inicio de DARME dentro de los tres primeros meses de enfermedad.</li> <li>✓ Monoterapia DARME no biológico: Enfermedad leve o Artritis de inicio senil.</li> <li>✓ Terapia combinada DARME no biológico: Enfermedad moderada o severa.</li> <li>✓ DARME biológico: etanercept, infliximab, rituximab: enfermedad moderada a severa con factores de mal pronóstico y/o falla a dos DARME no biológico (con DAS28 <math>&gt;3.2</math> con al menos seis articulaciones tumefactas y dolorosas por más de 6 meses).</li> </ul>
<b>Tratamiento Alternativo</b>	La medicina alternativa sólo es útil como tratamiento sintomático. No debe reemplazar en ninguna circunstancia a la terapia establecida.

<b>Criterios Hospitalización</b>	-Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos diagnósticos o terapéuticos médicos o quirúrgicos especiales. -Pacientes con manifestaciones sistémicas, como vasculitis reumatoide o pulmón reumatoide, etc., que requieran manejo especializado.
<b>Criterios Referencia</b>	-Todo paciente con sospecha de artritis temprana debe ser derivado de inmediato a un reumatólogo (artritis $\geq$ 2 articulaciones, rigidez matutina $\geq$ 30 minutos, prueba de compresión de MCF o MTF). -Todo paciente que requiera inicio de terapia con DARME biológico será derivado a Nivel III (Hospital Nacional o Instituto Especializado).
<b>Criterios Alta</b>	Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año sin medicación.

**CÓDIGO CIE 10:****Artritis reumatoide seropositiva:**

*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: carditis, endocarditis, miocarditis, pericarditis, miopatía, polineuropatía.

M05.8 Otras artritis reumatoideas seropositivas

M05.9 Artritis reumatoidea seropositiva, sin otra especificación

**Otras artritis reumatoides:**

*M06.0 Artritis reumatoide seronegativa*

M06.1 Enfermedad de Still de comienzo en el adulto

M06.2 Bursitis reumatoide

M06.3 Nódulo reumatoide

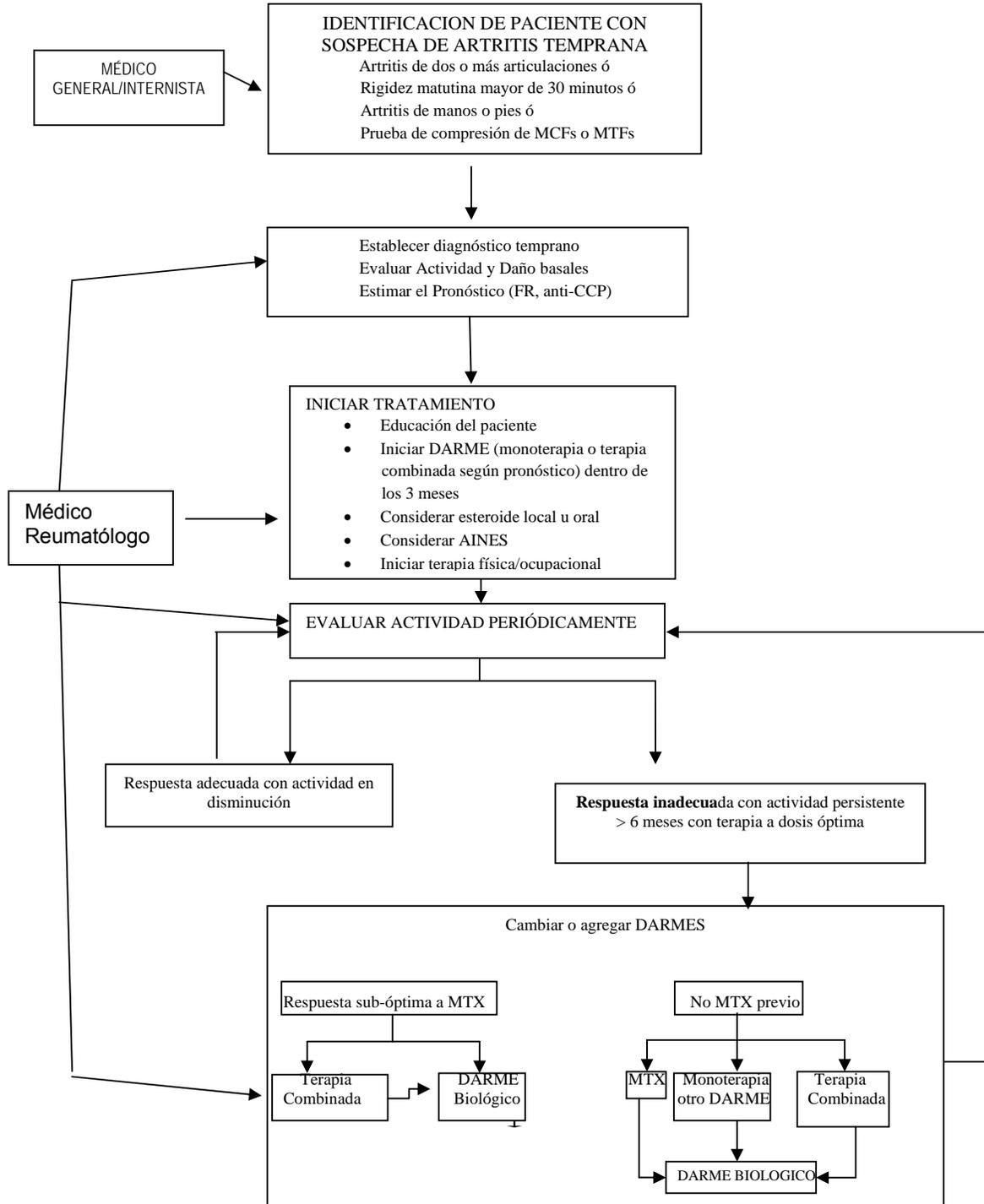
M06.4 Poliartropatía inflamatoria

M06.8 Otras artritis reumatoides especificadas

M06.9 Artritis reumatoide, no especificada

ALGORITMO

FLUJOGRAMA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE



ABREVIATURAS

<b>AR:</b>	<b>Artritis Reumatoide</b>
<b>DARME:</b>	<b>Droga Anti Reumática Modificadora de Enfermedad</b>
<b>AINE:</b>	<b>Anti Inflamatorio No Esteroideo</b>
<b>MTX:</b>	<b>Metotrexate</b>
<b>SSZ:</b>	<b>Sulfasalazina</b>
<b>HCQ:</b>	<b>Hidroxicloroquina</b>
<b>AZT:</b>	<b>Azatioprina</b>
<b>CFA:</b>	<b>Ciclofosfamida</b>
<b>DAS:</b>	<b>Disease Activity Score</b>

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ARTRITIS REUMATOIDE

### 1. INTRODUCCION

Las enfermedades reumáticas son una de las causas más frecuentes de discapacidad y dolor crónico, con un gran impacto para los individuos, los sistemas de salud y los sistemas de asistencia social y entre sus consecuencias predominan los costos; este impacto ha sido reconocido por las Naciones Unidas y por la Organización Mundial de la Salud, denominando a la década del 2000-2010 como el Decenio de los Huesos y Articulaciones, se reconoce además que el dolor lumbar es la causa más frecuente de quejas músculo esqueléticas, siendo también importantes la osteoartritis, la artritis reumatoide y la osteoporosis.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad reumatológica, que compromete las articulaciones y que puede llevar a discapacidad cuando el tratamiento es iniciado tardíamente, la prevalencia estimada en otras poblaciones (anglosajonas y latinoamericanas) va de 0.3 a 1%<sup>1</sup>, en nuestro país, según el estudio COPCORD<sup>(1)</sup> la prevalencia fue de 0.5%<sup>2</sup>. Afecta predominantemente a las mujeres entre la cuarta y sexta década de la vida, en una relación mujer/varón de 5/1 diferente a lo descrito en otras latitudes de 3/1. Esta enfermedad tiene varias manifestaciones clínicas, de manera importante es necesario resaltar que estas características son inespecíficas al inicio de enfermedad, por lo que el diagnóstico demora aproximadamente 2 años<sup>3-4</sup>.

La discapacidad es otra complicación seria de la artritis reumatoide que puede tener importantes consecuencias como la pérdida del trabajo; cerca del 50% de los pacientes están discapacitados para el trabajo después de 10 años de enfermedad y 10 % desarrollaran severo deterioro funcional en los primeros 2 años de enfermedad; 15 años después de su aparición sólo el 40% puede trabajar<sup>5</sup>.

Por otro lado existen indicios radiológicos de destrucción de las articulaciones en el 70% de los pacientes 2 años después del diagnóstico de la enfermedad. Se estima que entre el 15% y el 20% de los pacientes diagnosticados recientemente requerirán artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años<sup>6-8</sup>. La mortalidad asociada a la AR es superior a la de la población general, está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad y ha cambiado poco a lo largo del tiempo<sup>9-10</sup>.

En años recientes ha habido un rápido desarrollo de agentes terapéuticos más efectivos y costosos para el tratamiento de la AR que además sumado a los agentes terapéuticos conocidos como DARME (**D**rogas **A**nti**R**eumáticas **M**odificadoras de **E**nfermedad) hacen difícil la decisión del uso de agentes biológicos en estadios tempranos, por lo que esto debe de ser establecido en base a la tasa de costo efectividad.

La elaboración de esta guía se ha efectuado con información actualizada y teniendo como fundamento el concepto de medicina basada en evidencia. La AR debería ser

---

<sup>(1)</sup>Cuestionario establecido por la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) en 1981, orientado a conocer y reducir la carga que imponen las enfermedades reumáticas en los países en desarrollo

considerada como una prioridad médica que requiere pronto diagnóstico y tratamiento apropiado (algunos autores la califican como enfermedad catastrófica).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Generales

Uniformizar criterios y procedimientos para el manejo integral de la artritis reumatoide en la población asegurada mayor de 18 años para reducir la morbi-mortalidad, discapacidad, promover el diagnóstico temprano en todos los niveles de atención ambulatoria y la prescripción racional de medicamentos.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Promover la educación en la población asegurada en el reconocimiento de la artritis reumatoide con las estrategias de acuerdo al nivel de atención correspondiente.
- Difundir pautas de diagnóstico temprano y referencia oportuna para su aplicación en las redes asistenciales.
- Tratamiento temprano de acuerdo a los niveles de atención.

## 3 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución. Es una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5 y el 1%<sup>1</sup>.

Las actividades de **Promoción y Prevención de la AR**, deben estar orientadas a promover la práctica de estilos de vida saludables a través de acciones de educación en salud, que aborden los ejes temáticos establecidos en la Cartera de Servicios de Atención Primaria, de acuerdo al documento técnico: "Lineamientos para el abordaje de ejes temáticos de Promoción de la Salud por etapas de vida y escenarios de Intervención en EsSalud -2010". Se enfatizará el abordaje de los ejes temáticos alimentación saludable y habilidades para la vida; así como educar al paciente, familia, y profesionales de la salud en lo referente a las medidas no farmacológicas u otras acciones complementarias en la prevención.

## 4 POBLACIÓN OBJETIVO

Los pacientes deben presentar las siguientes características por más de 4 semanas:

- Pacientes con dolor poliarticular
- Pacientes con artritis (mono, oligo o poliarticular)
- Pacientes con rigidez matutina mayor de 30 minutos
- Pacientes con dolor a la presión en articulaciones MCFs (a) o MTFs(b)

## 5 DIAGNOSTICO

### 5.1 Importancia de Diagnóstico de AR en Fases Iniciales de la Enfermedad

Cuanto antes comience el tratamiento en la AR, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la “artritis de reciente inicio” debe ser considerada una prioridad diagnóstica. **[Nivel I]**

Es fundamental diferenciar cuanto antes la AR de otras formas de artritis con pronóstico y abordaje diferentes, por lo que los pacientes con “artritis de reciente comienzo” deben considerarse una prioridad diagnóstica, tanto para el médico de Atención Primaria como por el reumatólogo<sup>11-12</sup>.

Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y la destrucción articular y ambas necesitan algún tiempo para manifestarse. Diversos estudios han demostrado que<sup>13-14</sup>:

- La mayoría de los pacientes tienen un daño radiológico significativo en los 2 primeros años de la enfermedad y es en este periodo cuando el daño estructural avanza con más rapidez.
- Cuanto antes se comienza el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural (“ventana terapéutica de oportunidad”)

### 5.2 Criterios Diagnósticos

#### 5.2.1 Criterios ACR

Los criterios ACR de 1987 tienen buena sensibilidad y especificidad para clasificar AR ya establecida. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad que varía entre el 75% - 95% y una especificidad del 73% – 95%<sup>15-17</sup>.

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
7.- Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

- Se requieren cuatro de los siete criterios para su clasificación.
- Los criterios del 1 al 4 deben de tener una duración de al menos 6 semanas.

Sin embargo, el diagnóstico precoz, especialmente dirigido a predecir el curso evolutivo de la enfermedad para diseñar una estrategia terapéutica temprana, es un reto todavía no resuelto, aunque se están produciendo avances significativos.

### 5.2.2 Artritis reumatoide temprana (ART) <sup>18-22</sup>

**Se define ART a aquellos pacientes con enfermedad menor de un año que cumplan los criterios de clasificación para artritis reumatoide del ACR.**

Es importante establecer en aquellos pacientes con artritis indiferenciada el riesgo de daño (pronóstico), estableciendo diversas categorías, como artritis persistente no erosiva, persistente erosiva y autolimitada, basado en los siguientes criterios<sup>1</sup>:

- Signo de compresión de metacarpofalángicas o metatarsfalángicas
- Factor reumatoide positivo
- Anti CCP positivo
- Erosiones radiográficas
- Artritis de articulaciones grandes
- Reactantes de fase aguda persistentemente elevados.
- La ausencia de estos criterios sugiere que el curso de la ART es auto limitado.

### 5.2.3 Nuevos criterios de diagnósticos para AR temprana <sup>23</sup>

Los criterios ACR de 1987 se comportan peor en la enfermedad de reciente comienzo. En esta etapa los criterios clínicos (1 a 4) son sensibles pero poco específicos de AR, mientras que el resto son poco sensibles aunque muy específicos. Por este motivo existen nuevas propuestas de criterios diagnósticos para artritis de reciente inicio. Ver anexo 1.

Los nuevos criterios ACR/EULAR<sup>23</sup> clasifican a un paciente como AR temprana definitiva si reúne por lo menos 6 puntos de los siguientes acápite:

#### A. Compromiso articular:

1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes)	3
>10 articulaciones (por lo menos una articulación pequeña)	5

#### B. Serología (se necesita por lo menos una prueba para clasificación):

FR y AntiCCP negativos	0
FR positivo bajo o antiCCP positivo bajo	2
FR positivo alto o antiCCP positivo alto	3

#### C. Reactantes de Fase Aguda (se necesita por lo menos una prueba para clasificación):

PCR y VSG normales	0
PCR o VSG Anormales	1

**D. Duración de síntomas:**

<6 semanas	0
≥6 semanas	1

**5.2.4 Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en ART**

De las pruebas biológicas actuales, el FR y los Ac anti-CCP son los que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en las AR de reciente comienzo.

La presencia de FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye (su sensibilidad oscila entre 40-80% según el ámbito en el que se realice). El FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave. Este es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA<sup>24</sup>. Los anticuerpos anti-CCP tienen un cociente de probabilidad para el diagnóstico de la AR superior al del FR y mayor especificidad (95%). Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con su pronóstico evolutivo. El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico<sup>25-26</sup>.

Se recomienda la determinación de **anti-CCP** en la evaluación del paciente con artritis de comienzo reciente [**Nivel II**]. Por el momento no se realiza esta prueba en la institución.

**6. FACTORES PRONOSTICOS** <sup>27-39</sup>

- a) **Sexo femenino.** Ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad (OR=3,0).
- b) **Bajo nivel de estudios.** Se asocia a aumento de la mortalidad. No tener estudios secundarios se asocia a una disminución de más del 50% del estado funcional o a mortalidad a 9 años (OR=7,5).
- c) **FR positivo.** Un FR positivo a partir de 1/80 ó  $\geq 60$  UI por nefelometría, se asocia al desarrollo de erosiones (OR: 4,2 – 12). Un FR persistentemente elevado se asocia con más erosiones a 6 años de seguimiento.
- d) **Presencia de anti-CCP.** La presencia de anti-CCP se considera factor predictivo de persistencia de la artritis y de aparición de erosiones.
- e) **Nº elevado de articulaciones tumefactas.** La cantidad elevada de articulaciones tumefactas (>20 al inicio de la enfermedad) predice la actividad futura, incluso la mortalidad. La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a progresión del daño radiológico en 1 año (OR=2).
- f) **Elevación de los reactantes de fase aguda.** Un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia al desarrollo de erosiones en 4 años (OR=1,8).
- g) **HAQ elevado en la visita inicial ( $\geq 1$  sobre 3).** El HAQ en la primera visita >1 sobre 3, se asocia a incapacidad a 4 años (OR=3,0).
- h) **Afectación precoz de grandes articulaciones ( $\geq 2$ ).** La afectación de 2 ó más articulaciones grandes de forma precoz se asocia a la presencia de erosiones a 1 año (OR=2,0).

- i) **Presencia de manifestaciones extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculitis, escleritis u otras).** La presencia de manifestaciones extra-articulares se asocia sobre todo a un aumento de mortalidad.
- j) **Tiempo de tratamiento.** Existe una asociación entre mayor tiempo de tratamiento con DARMES y un mejor pronóstico funcional a largo plazo.
- k) **Retraso en el inicio del tratamiento con DARMES.** Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria (OR=5,6).
- l) **Apoyo social.** Los pacientes con apoyo social de sus parejas, familiares o amigos, tienen mejor pronóstico

## 7. INDICES DE EVALUACION Y SEGUIMIENTO

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento de la AR deberán apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural residual. Se recomienda utilizar formularios específicos que facilitan el recojo sistemático de datos. **[Nivel V]**. Se recomienda la utilización del Disease Activity Score (DAS28) **[Nivel I]**

### 7.1 Puntuación de Actividad de Enfermedad DAS28 (Disease Activity Score)

Se recomienda usar este índice para toma de decisiones en la práctica diaria. El DAS es un índice combinado que ha sido desarrollado para medir la actividad de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide<sup>40-41</sup> este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP)<sup>42-45</sup>

El DAS28 es un DAS modificado basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28) que es mucho más útil en la práctica clínica y el que recomienda EULAR<sup>46</sup>

**Formula:  $DAS\ 28 = 0.56\ AD28 + 0.28\ AT28 + 0.7\ \text{Log}\ (VSG) + 0.014\ (EGP)$**

AD y AT: Hacer la cuenta articular incluyendo: 2 Hombros, 2 Codos, 2 Muñecas, 2 rodillas, 10 MCF, 10 IFP.

Se diferencian categorías de actividad clásicamente definidas como **baja, moderada y alta**. Se puede usar también el DAS28 con PCR como reactante de fase aguda, en vez de VSG<sup>47-49</sup>.

#### **Criterios de buena respuesta terapéutica**<sup>50</sup>

Se considera buena respuesta terapéutica cuando se consigue una actividad de enfermedad leve según *DAS28* (<3.2) y una reducción de puntuación *DAS*  $\geq 1.2$

#### **Criterios de pobre respuesta terapéutica**<sup>51</sup>

Se considera pobre respuesta terapéutica cuando el *DAS28* es mayor de 5.1 o la mejoría es menor de 0.6 puntos.

**Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS28VSG:**

- Remisión <2.6
- Actividad leve  $\geq 2.6$  y  $< 3.2$
- Actividad moderada  $\geq 3.2$  y  $\leq 5.1$
- Actividad severa  $>5.1$

**7.2 Criterios de respuesta y remisión del ACR <sup>52</sup>**

***Se recomienda usar estos criterios en casos especiales o para fines de investigación clínica.***

- Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.
- Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física.

Estos criterios vienen denominándose ACR20, reflejando la necesidad de mejoría del 20% en cada uno de los parámetros, valor considerado como punto de corte clínicamente relevante. Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70). Presentan una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100%<sup>53</sup>. Para Criterios de remisión ACR: Ver Anexo 2.

**8. DETERMINACION DEL DAÑO Y DISCAPACIDAD****8.1 Estadio anatómico**

*De acuerdo a los hallazgos radiográficos se clasifica en 4 estadios:*

- I. Inflamación de tejidos blandos. Osteopenia yuxtarticulada.
- II. Leve disminución espacio articular, quistes subcondrales.
- III. Erosiones marginales, deformaciones articulares.
- IV. Anquilosis fibrosa u ósea.

**8.2 Clase funcional**

*De acuerdo a las actividades que el paciente pueda realizar y a las limitaciones que tiene al hacerlo la funcionalidad se clasifican en:*

- I. Realiza actividades laborales y recreacionales.
- II. Realiza actividades laborales pero limitadas en actividades recreacionales.
- III. Limitado para actividades laborales y recreacionales.
- IV. Limitado en actividades laborales, recreacionales y de cuidado personal

**8.3 Evaluación de capacidad funcional**

Se recomienda la utilización del HAQ como instrumento de evaluación de la capacidad funcional de forma estandarizada, por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas. **[Nivel I]**

Es importante mencionar que **HAQ** (anexo 3) es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la capacidad física autopercibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, hacer prehensión y otras actividades<sup>ii</sup>

Otro cuestionario que merece mención es **SF 36** ( anexo 4): Los profesionales interesados en evaluar aspectos más amplios de la calidad de vida relacionada con la salud pueden utilizar además los denominados cuestionarios genéricos, como el Short-Form 36<sup>54</sup> (SF-36), el Perfil de Salud de Nottingham<sup>55</sup> (PSN), el Sickness Impact Profile (SIP)<sup>56</sup> o el EuroQoL-5D<sup>57</sup>

#### **8.4 Capacidad laboral**<sup>58-61</sup>

Un tercio de los enfermos pierde su trabajo durante el primer año de la enfermedad, en estrecha relación con su actividad inflamatoria. La reducción de la renta asociada a la pérdida del empleo afecta a todos los miembros de la unidad familiar. Conviene desarrollar estrategias para mantener el puesto de trabajo el máximo tiempo posible.

#### **8.5 Aspectos psicológicos y sociales**<sup>62-64</sup>

Las manifestaciones de síntomas de depresión o ansiedad son frecuentes, sobre todo al principio de la enfermedad y no deben infravalorarse, habiéndose observado una mayor mortalidad en los enfermos con depresión. Los pacientes que reciben un notable apoyo social de familiares y amigos, en especial de los cónyuges, tienen mejor pronóstico y menor discapacidad

## **9. AYUDA DIAGNÓSTICA**

### **9.1 Radiografía**

Se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno. **[Nivel I]**

Alrededor del 70% de los enfermos presenta erosiones en las manos o en los pies al final de los dos o tres primeros años<sup>65-66</sup>. Su presencia y la rapidez con la que aparecen se asocian a peor pronóstico<sup>67</sup>. La realización de radiografías de ambas manos y pies con placa de **grano fino** se justifica por la aparición asimétrica de erosiones (derecha o izquierda) y por la observación de que en los primeros 2-3 años de la enfermedad las erosiones pueden aparecer sólo en los pies, sin síntomas clínicos, hasta en un 23-36% de los pacientes<sup>68-69</sup>

En cuanto a la radiografía de tórax, se recomienda realizar una radiografía basal, tanto para poder conocer el estado inicial, como para identificar la aparición de posibles problemas en el curso de la enfermedad y su tratamiento.

## 9.2 Ecografía

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. **[Nivel III]**.

La ecografía de alta resolución detecta inflamación con mayor sensibilidad que la exploración física y permite distinguir entre derrame y sinovitis<sup>70</sup>. Con la técnica de *power Doppler* se puede localizar aumento de vascularización sinovial relacionada con actividad inflamatoria<sup>71-72</sup>. Existen propuestas de exploración ecográfica mediante índices establecidos, pudiéndose detectar inflamación aún en articulaciones asintomáticas<sup>73-74</sup>. La ecografía muestra erosiones óseas con una mayor facilidad que la radiografía convencional aunque su capacidad es inferior a la de la resonancia magnética. La desventaja de esta técnica es que es operador dependiente, sin embargo esta en desarrollo su validación y estandarización para mejorar su rendimiento<sup>75</sup>.

## 9.3 La resonancia magnética (RM)

La RM identifica sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. **[Nivel III]**. Sin embargo su elevado costo y menor accesibilidad la convierten en una técnica reservada para situaciones especiales donde requiera evaluar el pronóstico o cuando se carezca de alternativas diagnósticas<sup>76-77</sup>.

## 9.4 Laboratorio<sup>78</sup>

Se usan pruebas generales, inmunológicas (factor reumatoide, anticuerpos citrulinados cíclicos: *anti CCP*) y anatomía patológica.

# 10 MANEJO NO FARMACOLOGICO

## 10.1 Actividades de promoción, prevención y detección

### **Programa Básico:**<sup>79-84</sup>

- Educación al paciente y la familia
- Apoyo psicológico
- Apoyo social
- Educación sexual
- Apoyo laboral (adecuación, reubicación, rehabilitación ocupacional, etc.)
- Medicina física y rehabilitación (medios físicos y ortésicos)
- Promoción de la salud: brindar información a la población en general, en aspectos relacionados a la identificación temprana de la AR, en adición a la Cartera de Servicios, aprobada con Res. N° 109-GG-EsSalud-2009.

## 10.2 Medidas generales

### 10.2.1 Educación al paciente

Todo paciente con AR debe recibir educación apropiada respecto de su enfermedad y los fármacos de uso habitual. Ello podrá ser realizado en forma individual o grupal, por médicos, enfermeras u otros profesionales de la salud con la capacitación adecuada. **(Nivel IV)**.

### 10.2.2. Ejercicios

Todo paciente con AR deberá recibir indicaciones de ejercicios, el cual debe ser personalizado (**Nivel IV**)

### 10.2.3 Terapia ocupacional:

Todo paciente con AR debe tener acceso a sesiones anuales de tratamiento con terapeuta ocupacional. En ellas se debieran reforzar aspectos educativos de protección articular, así como elaboración de ortesis o férulas que puedan ser necesarias.

## 11. MANEJO FARMACOLOGICO

### 11.1 Objetivo del tratamiento de la AR

El objetivo del tratamiento de la AR es inducir la remisión completa de la enfermedad o, alternativamente, conseguir la mínima actividad inflamatoria posible [**Nivel I**]

### 11.2 Periodicidad de los controles

Los pacientes con AR deben ser seguidos de forma indefinida: los casos con AR establecida y en remisión completa de la enfermedad deben ser evaluados cada 6-12 meses; los pacientes con brotes frecuentes o con actividad persistente y los que presentan enfermedad de reciente comienzo, deben ser valorados "a demanda"<sup>85</sup> (en general, de una semana a tres meses) [**Nivel I**], enfatizándose el CONTROL ESTRICTO E INTENSIVO de la actividad de enfermedad, para conseguir el objetivo establecido en el numeral 12.1.<sup>85</sup>

### 11.3 Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)<sup>86</sup>: [**Nivel II**]

- Paracetamol 500mg A 1000mg c/6 a 12h
- Ibuprofeno 400 - 800 mg c/8-12h
- Naproxeno 275 - 550 mg c/12h
- Indometacina 50-150mg c/24h.

En relación al uso de los AINES a dosis plenas, debe esperarse 3 a 4 semanas y si no hubiese respuesta favorable cambiar a otro por el mismo periodo hasta probar 3 fármacos. Debe considerarse además las patologías concomitantes (falla renal, cardiaca, hepática, cardiopatía coronaria) de los pacientes para decidir el uso de AINES, y además los factores de riesgo de eventos gastrointestinales serios (edad mayor de 65 años, antecedente de úlcera o sangrado gastrointestinal, uso concomitante de anticoagulantes, prednisona a dosis mayores de 10mg/d)<sup>87</sup>. De acuerdo a las consideraciones de la *EMEA* y *FDA* (entidades regulatorias de Europa y *USA*), se debe usar la dosis mínima indispensable de AINES para controlar síntomas en el menor periodo de tiempo posible. El uso del AINE junto a un inhibidor de la bomba de protones reduce el riesgo de presentar úlceras endoscópicas o sintomáticas<sup>88</sup>.

### 11.4 Glucocorticoides<sup>89-93</sup>

- Prednisona 2.5-10 mg/24h. [**Nivel II**]

- Metilprednisolona (MP) 125 mg EV/24h x 3 días o 125mg IM por una sola vez. Se podría usar sólo cuando hay actividad de enfermedad severa indicado por el reumatólogo a nivel hospitalario. **[Nivel V]**
- Corticoide local intrarticular (Triamcinolona), valorando cada caso toda vez que se necesite disminuir rápidamente el proceso inflamatorio de una articulación. Es útil dentro del esquema de “control estricto” de la actividad de enfermedad. **[Nivel IV]**

Los corticoides orales son efectivos para el manejo del dolor y la inflamación articular, e inhiben la progresión radiológica. Deben ser usados en la menor dosis posible (idealmente < o igual 10 mg) por el menor tiempo posible. No deben ser usados como monoterapia. Su uso requiere una confirmación previa del diagnóstico. Todo paciente que reciba corticoides debe tener profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides con calcio y vitamina D <sup>94</sup> **[Nivel II]**

### **11.5 Drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad (DARMEs) no biológicos <sup>95-105</sup>**

Se definen como tales aquellos fármacos que son capaces de prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad, y de esa manera preservar al máximo la articulación y la función articular.

Los pacientes con AR deben ser tratados con DARMEs. El medicamento específico (o combinación de DARMEs) a usar dependerá de las características que tenga la enfermedad en el paciente individual. Considerando la eficacia, seguridad y costos, en la mayoría de los casos el metotrexato es la primera droga de elección. **[Nivel I]**

Todo paciente con diagnóstico de AR o que tenga una artritis indiferenciada persistente deben recibir DARMEs tan pronto como sea posible. Se debe tener en cuenta la toxicidad relativa a cada medicamento para su monitorización respectiva y para decidir cuál DARME usar en un determinado paciente:

#### **a) Metotrexato: (MTX) [Nivel I]**

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con DARMEs.

En dosis inicial de 7,5-10 mg, aumentando la dosis en 5mg cada 2-4 semanas, según respuesta y tolerancia hasta 25 mg c/ semana de preferencia administrada en un sólo día en dosis única o fraccionada, oral o parenteral. La vía parenteral (subcutánea, endovenosa, intramuscular) se usa en caso de intolerancia oral, o falta de eficacia a la medicación oral. Por esta vía puede usarse dosis de hasta 25 mg semanales.

Su efecto empieza entre 6 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de los efectos adversos del MTX se asocian a su actividad antifolatos, pero los efectos adversos serios son poco frecuentes. Los potenciales problemas hepáticos y hematológicos justifican el chequeo de laboratorio regular para su detección precoz y minimizar riesgo de efectos adversos (EA) serios. Como una forma de prevenir efectos adversos importantes por el MTX, se recomienda que todos los pacientes tratados reciban suplementación con ácido fólico 1 mg/día.

**b) Sulfasalazina: (SSZ) [Nivel I]**

Su dosis es de 40 mg/kg/peso c/24h ó 2 a 3 gr c/24h. En caso de terapia combinada la dosis mínima puede ser de 1gm/d. La SSZ tiene un beneficio clínica y estadísticamente significativo. No se conoce con claridad su posible efecto sobre la calidad de vida y la progresión radiológica, pero parecieran ser modestos. (Evidencia Grado A). Puede ser usado como monoterapia o en terapia combinada.

**c) Antimalaricos: [Nivel I]**

Se usan Hidroxicloroquina:(HCQ) 400 mg c/24h de inicio y luego disminuir a 200 mg c/24h. Requiere evaluación oftalmológica cada 12 meses para campimetría y fondo de ojo. La magnitud de la eficacia de los antimaláricos es moderada, sin embargo sus pocos EA la hacen una opción terapéutica valiosa. Usualmente es usado en forma combinada.

**d) Leflunomida (LEF) [Nivel I]**

La dosis es de 20mg/d. Se ha demostrado su beneficio clínico, hubo evidencias de menor daño radiológico a los 6 y 12 meses de tratamiento. Los eventos adversos más importantes fueron síntomas GI, elevación de las pruebas hepáticas, alopecia e infecciones. Esta recomendada y aprobada por la FDA. Opcionalmente se puede usar dosis de carga de 100mg/día por los 3 primeros días.

**e) Azatioprina: [Nivel II]**

Se considera en general que tiene más riesgos asociados que otras opciones de tratamiento por lo que en general se le usa solo en casos de AR severa. Dosis de 2 a 3 mg kg/peso c/24h.

**f) Ciclosporina A: [Nivel II]**

Se usa en dosis de 2.5 a 5 mg kg/peso c/24h. Usado principalmente para compromiso ocular, pero también usado para el componente articular.

**g) D-Penicilamina: [Nivel II]**

Se inicia 1er mes 250 mg c/24h, luego el 2do mes 500 mg c/24h. Valorar respuesta y tolerancia y se puede incrementar hasta 750 mg c/24h

**h) Ciclofosfamida: [Nivel IV]**

En dosis de 2 a 3 mg kg/peso c/24h. Usado principalmente para compromiso extra articular. Puede ser aplicado también por vía EV a manera de pulsos. Su eficacia puede ser similar a los antimaláricos o SSZ, pero menos efectiva que MTX. Considerando su mayor tasa de EA hace que su relación beneficio/riesgos sea limitada y por tanto su uso excepcional, fundamentalmente en manifestaciones extra-articulares severas.

**11.6 Drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad (DARMEs) biológicos<sup>106-108</sup>**

El uso de los agentes biológicos (DARMEs biológicos) requiere de:

- Aprobación de su uso por Junta Médica REUMATOLOGICA, de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica/Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento aprobados.
- Se debe contar con una sala especial de aplicación de medicamentos o alternativamente servicio de hospitalización.
- Se debe mantener la cadena de frío, tanto en almacén, farmacia, como en el tópic de procedimientos.

- Médico y/o Enfermera entrenada para la aplicación de los mismos, previa evaluación de la condición clínica del paciente.
- Nivel de Complejidad del Establecimiento (Hospital Nacional e Instituto Especializado) para poder responder ante cualquier evento adverso o complicaciones ocurridas por su administración.
- Los siguientes agentes biológicos recomendados y que figuran el petitorio farmacológico de EsSalud son: etanercept, infliximab, rituximab. los cuales pueden ser usados en enfermedad moderada a severa con factores de mal pronóstico y/o falla a dos DARME no biológico (con DAS28 >3.2 con al menos seis articulaciones tumefactas y dolorosas por más de 6 meses).
- La decisión del uso de un agente biológico dependerá de su inclusión en el Petitorio Farmacológico y estará determinada por la decisión del médico tratante y aprobada por los otros médicos reumatólogos asistentes a la Junta Médica. Esta decisión tendrá en cuenta las recomendaciones actualizadas de las Guías NICE (National Institute for Clinical Excellence) del Reino Unido.
- Los pacientes con buena respuesta a un determinado agente biológico podrán continuar con el mismo medicamento biológico si el médico tratante lo considera necesario.
- Los DARME no biológicos a ser usados en forma combinada con los DARME biológicos son: metotrexate, sulfasalazina y leflunomida.

**a) Inhibidores de la actividad del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (Anti TNF)**

Se recomienda usarlos asociados a MTX (siempre que éste no esté contraindicado) y su prescripción debe ser exclusiva de médicos reumatólogos. **[Nivel I]**. Debe considerarse el uso de profilaxis contra tuberculosis (isoniazida), de acuerdo a las guías de manejo de infección tuberculosa latente<sup>109-110</sup>.

En caso de falla a un anti-TNF ( $DAS28 \geq 3.2$ , disminución menor de 1.2 puntos en el  $DAS28$ ), o desarrollo de un evento adverso se podrá cambiar a otro agente biológico<sup>111</sup>. Para definir falla al tratamiento, el paciente debe haber recibido por lo menos 12 semanas de medicación.

**Infliximab (Nivel I):**

Este fármaco es un anticuerpo quimérico (mezcla murino/humano), que se une a las formas solubles y de transmembrana del TNF alfa, lo que impide que este último se una a sus receptores.<sup>112</sup>

La dosis habitual recomendada es de 3 mg/Kg al inicio del tratamiento, semana 2 y 6, continuando luego con infusiones cada 8 semanas.

**Etanercept (Nivel I):**

Es una proteína de fusión<sup>113-114</sup>. La dosis habitual recomendada es 25mg subcutáneo dos veces por semana o 50mg/semana

**b) Rituximab. [Nivel I]<sup>116-118</sup>**

Se usa en dosis de 500mg-1000mg en los días 1 y 15 por vía endovenosa, siguiendo un protocolo para su infusión, con premedicación con dexametasona o metilprednisolona, paracetamol y clorfeniramina. Una a dos aplicaciones anuales de acuerdo a tiempo de recaída. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con AR refractaria al tratamiento con MTX + Anti-TNFs, o por intolerancia o contraindicación de estos. En caso de contraindicación para uso de anti-TNFs puede ser uno de los agentes biológicos a ser usado. Rituximab debe usarse asociado a metotrexato. Si el paciente no puede recibir metotrexate se recomienda el uso de otro agente biológico.

### 11.7 Tratamiento combinado

- En pacientes con uno o más criterios de mal pronóstico:
- Factor reumatoide a títulos altos.
- Manifestaciones sistémicas
- Cambios articulares anatómicos precoces.
- Compromiso de articulaciones que soportan peso.
- Antígeno de histocompatibilidad o epítotope compartido positivo.
- Recuento articular alto
- Anti CCP a títulos altos

#### Esquemas recomendados:

- MTX +SSZ+PDN 1mg/Kg (COBRA)
- MTX +SSZ+HCQ
- MTX + Ciclosporina A
- MTX + Leflunomida
- LEF + SSZ
- MTX + Anti -TNF (infiximab ó etanercept).
- MTX + Rituximab

En los esquemas de terapia combinada las dosis usadas para cada medicamento pueden ser menores que los esquemas de monoterapia. Las estrategias de combinación pueden ser “subiendo la escalera” (agregar secuencialmente un DMARD), “bajando la escalera” (terapia combinada de inicio, con retiro progresivo de un DMARD) o paralelo indefinido (terapia combinada de inicio en forma continua), quedando a elección del médico tratante, de acuerdo a los factores de mal pronóstico, a la severidad de enfermedad y las preferencias del paciente.

### 11.8. Recomendaciones especiales durante el tratamiento

#### a) Vacunas

Recomendaciones para la vacunación en pacientes con AR recibiendo DARMES:

Agente terapéutico	Neumococo	Influenza	Hepatitis B	Evitar vivas	vacunas
Hidroxicloroquina		X			
Leflunomida	X	X	X		
Metotrexate	X	X	X		
Sulfasalazina	X	X			
Todos los agentes biológicos	X	X	X	X	

**X: Recomendado**

**b) Monitoreo de laboratorio de drogas antireumáticas**

Recomendaciones para el monitoreo óptimo de laboratorio en pacientes con AR			
Agentes Terapéuticos	Intervalo de monitoreo basado en la duración de la terapia		
	> 3 meses	3 - 6 meses	> 6 meses
Hidroxicloroquina	ninguna luego del basal	Ninguna	Ninguna
Leflunomida	2 - 4 semanas	8 - 12 semanas	12 semanas
Metotrexate	2 - 4 semanas	8 - 12 semanas	12 semanas
Sulfasalazina	2 - 4 semanas	8 - 12 semanas	12 semanas

Recomendaciones de evaluación en inicio, reinicio o aumento de dosis en la terapia de pacientes con Artritis reumatoide recibiendo DARMes biológicos y no biológicos					
Agentes Terapéuticos	Hemograma	Transaminasas †	Creatinina	Hep C	B y Examen oftalmológico ‡
Hidroxicloroquina	X	X	X		X
Leflunomida	X	X	X	X	
Metotrexate	X	X	X	X	
Sulfasalazina	X	X	X		
Todos los agentes biológicos	X	X	X		

‡ Se recomienda un examen oftalmológico dentro del primer año de tratamiento, para pacientes de alto riesgo (Enfermedad retinal concomitante, edad > o igual a 60 años). La academia americana de oftalmología recomienda un seguimiento anual.

**12. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA AR**
**12.1 Vasculitis Reumatoide<sup>119</sup> [Nivel IV]**

La vasculitis reumatoide de forma característica afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, pudiendo afectar la piel, órganos internos (mononeuritis múltiple, compromiso renal, cerebral, mesentérico, etc.). La mortalidad es de hasta un 50% en pacientes con compromiso de vaso mediano. Como manifestación extra-articular, la forma sistémica es un factor de mal pronóstico tanto articular como en la sobrevida. Se presenta usualmente en pacientes con enfermedad de larga data, con nódulos subcutáneos.

El tratamiento de las formas sistémicas incluye el uso de prednisona 1mg/Kg, ciclofosfamida en bolo endovenoso mensual (500 a 1000mg/m<sup>2</sup> de SC). Puede también usarse los agentes biológicos anti-TNF y Rituximab.

## 12.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial<sup>120-121</sup>(EPID) [Nivel IV]

El compromiso intersticial en la AR se puede presentar hasta en un 20% en los estudios de imágenes, y aproximadamente un 15% de éstos fallecen. La presencia de factor reumatoide se asocia con frecuencia a este compromiso. Se debe realizar estudio de función respiratoria y tomografía de alta resolución para su evaluación. Las formas más frecuentes son la neumonitis intersticial usual y la inespecífica. Se debe tener en mente que hay distintos medicamentos usados para AR que se han asociado a EPID.

Hay escasos reportes en cuanto al manejo de EPID en AR. Se debe iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 0,5 a 1mg/Kg asociado a ciclofosfamida en bolos endovenoso mensual (500 a 1000mg/m<sup>2</sup>) o azatioprina (1 a 2mg/Kg). La ciclosporina A (2.5 a 5mg/Kg) es una alternativa adicional. Micofenolato y ciclosporina A (2.5 a 5mg/Kg) son alternativas adicionales.

## 12.3 Compromiso Cardiovascular<sup>122</sup>

La artritis reumatoide, en forma similar a la diabetes mellitus, condiciona un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (nivel de evidencia II). Estudios han demostrado que el control de la actividad de enfermedad condiciona disminución de la mortalidad en AR (Nivel de Evidencia II). Se recomienda, por lo tanto, la evaluación periódica y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales para todos los pacientes. Este riesgo se incrementa con una duración de enfermedad mayor de 10 años, factor reumatoide o anti CCP positivos o presencia de manifestaciones extra-articulares.

## 13. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ATENCION Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS

Ver Anexo 6

## 14. NIVELES DE ATENCION

Nivel de Atención: II y III

### 14.1 Consulta Ambulatoria:

Los pacientes pueden ser atendidos en los niveles II y III, de acuerdo a lo establecido en la Red (donde exista reumatólogo). Aquellos pacientes que por la agresividad del curso de la enfermedad y falta de respuesta a la terapia convencional, es decir AINES (anti-inflamatorios no esteroides) y DARMes (Drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad), y que requieran el uso de Agentes o Medicamentos biológicos, deberán ser referidos al nivel de atención III (más información en los puntos de referencia y contrarreferencia).

Manejo integral encabezado por Reumatólogo, que incluye a Servicio Social, Psicología, Traumatología, Oftalmología y Medicina Física y Rehabilitación.

**14.2 Hospitalización:**

Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos terapéuticos o consideraciones especiales.

**13. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA****15.1 Criterio de Alta**

Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año

**15.2 Referencia del I al II Nivel de atención <sup>(2)</sup>**

Todo paciente con sospecha de artropatía inflamatoria (rigidez matutina  $\geq$  30 minutos, artritis  $\geq$  de dos articulaciones o dolor a la compresión de MCF y/o MTF) debe ser derivado lo mas pronto posible a un centro asistencial del nivel en que se cuente con reumatólogo.

**15.3 Criterios de derivación a Reumatología desde Atención Primaria**

Toda artritis de más de 4 semanas de duración debería ser referida a Atención especializada, independientemente del diagnóstico de sospecha. Si se sospecha una artritis séptica la derivación será inmediata. [5, D]

**15.4 Referencia del Nivel de Atención II al III**

Todo paciente con enfermedad persistentemente activa que requiera DARME biológicos (etanercept, infliximab, rituximab) y/o requiera el soporte de un manejo multidisciplinario de acuerdo a capacidad resolutive.

**15.5 Contrarreferencia**

Los pacientes con Artritis Reumatoide deben ser tratados en Centros Asistenciales del II y III niveles de atención que cuenten con Reumatólogo. De no contar con el mismo en el Centro de Adscripción correspondiente la referencia deberá ser renovada con la periodicidad que determine el médico tratante y de acuerdo a la normatividad institucional vigente. Sólo podrán ser contrarreferidos al Centro de Adscripción que cuente con reumatólogos, aquellos pacientes con menor compromiso y menor requerimiento terapéutico siempre.

Los pacientes que se encuentren estables, pero que requieran medicamentos fuera de petitorio, deberán continuar en el III Nivel de atención.

---

<sup>(2)</sup> El Primer nivel de atención incluye las Postas Médicas (CAP I) Los Centros Médicos (CAP II) y los Policlínicos (CAP III). El segundo nivel de atención incluye Hospitales I, II y III; y el tercer nivel de atención a los hospitales IV, Nacionales e Institutos especializados

**16. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO****16.1 Consulta externa**

Recursos Humanos:

- Equipo de Reumatólogos
- Personal Técnico del Servicio
- Secretaria Módulo de citas.
- Personal de Oficina de Referencias.
- Médicos de diferentes Especialidades a ser Interconsultado

Infraestructura:

- Consultorios Funcionales en doble horario
- Tópico o sala de examen de la especialidad

Equipamiento:

- Varía de acuerdo a la complejidad, recursos humanos y capacidad resolutive

**16.2 Hospitalización**

Recursos Humanos:

- Staff de Reumatólogos Asistentes y/o Residentes
- Personal de Enfermería y Técnico del Servicio.
- Personal de Oficina de Admisión.
- Médicos de diferentes Especialidades a ser Interconsultados.

Infraestructura:

- Ambientes de Hospitalización.

Equipamiento:

- Camas y camillas bajas
- Servicios higiénicos con ayuda biomecánica
- Silla de ruedas disponibles
- Barandas de apoyo en el pasadizo
- Bomba de infusión y filtro, entre otros.

**17. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores certificamos no tener afiliación pasada o presente o cualquier compromiso con cualquier organización o entidad con un interés financiero directo, en los temas o en los datos analizados en la revisión de la presente Guía de Práctica Clínica.

Declaramos no ser empleados, directores ni accionistas de Laboratorios o Compañías proveedores de EsSalud, certificando la ausencia de conflictos de intereses de todos los participantes en la elaboración de la presente GPC.

**DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA**

La Oficina de Apoyo a la Gestión e Información de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información;

será la responsable de la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica y la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, será la responsable de la actualización cada dos años o en función de nuevas evidencias disponibles, en el marco de las políticas y requerimientos institucionales.

### **AGRADECIMIENTO**

Presentamos la guía de práctica clínica de Artritis Reumatoide en Essalud, desarrollada por un equipo multidisciplinario de profesionales que participan día a día en el manejo de esta enfermedad en nuestra Institución. Mención especial tiene el equipo médico del Servicio de Reumatología del Hospital Rebagliati y Sabogal, cuyas guías clínicas sirvieron de base como material de trabajo para el desarrollo de la presente. Hemos tenido además en consideración, referentes importantes de guías nacionales como internacionales aceptadas en el mundo científico.

Nuestro profundo agradecimiento a todos los profesionales de los Hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Guillermo Almenara Irigoyen y Alberto Sabogal Soluguren; que participaron en la elaboración y validación de la presente Guía Clínica, que con su aporte han hecho posible la realización de este documento técnico, que deberá ser usado como guía en el manejo del Artritis Reumatoide en nuestra Institución.

**19. ANEXOS**
**ANEXO 1**
**Tabla 1: Valor de los Criterio para predecir diferentes resultados según Visser et al.**

Criterio	Persistente frente a autolimitada	Erosiva frente a no erosiva en presencia de persistencia
Duración de los síntomas:		
≥ 6 semanas y < 6 meses	2	0
≥ 6 meses	3	0
Rigidez matutina ≥ 1 hora	1	1
Artritis de ≥ 3 grupos	1	1
Dolor a la compresión MTF	1	2
Factor reumatoide positivo	2	2
Anticuerpos anti-CCP	3	3
Rx: Erosiones en manos o pies	2	Infinito

**Tabla 2 Valor de la suma de todos los criterios para predecir diferentes resultados según Visser et al.**

Artritis persistente frente a autolimitada		Artritis erosiva frente a no erosiva en presencia de persistencia	
Valor total	Probabilidad de persistencia	Valor total	Probabilidad de erosiones
0	0,18	0	0,10
1	0,15	1	0,16
2	0,23	2	0,25
3	0,34	3	0,38
4	0,46	4	0,52
5	0,59	5	0,66
6	0,71	6	0,78
7	0,80	7	0,86
8	0,87	8	0,92
9	0,92	9	0,95
10	0,95	∞	1
11	0,97		
12	0,98		
13	0,99		

**ANEXO 2:****Criterios ACR de remisión clínica de la AR**

1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación normal

***La ACR considera remisión clínica cuando se cumplen al menos 5 de los 6 criterios por un mínimo de 2 meses.***

**ANEXO 3**
**H. A. Q. MODIFICADO (Health Assessment Questionnaire)**
**CUESTIONARIO DE EVALUACION DE SALUD – VERSION PERUANA**

	0	1	2	3
<b>1.- VESTIDO Y ARREGLO PERSONAL:</b>				
a) ¿Puede sacar la ropa del ropero (closet) y de los cajones?				
b) ¿Puede vestirse solo(a), incluso abotonarse, usar cierres, abrocharse?				
c) ¿Puede lavarse el cabello?				
d) (Sólo si es mujer): ¿Puede abrocharse el brasier? (con el broche a la espalda) (Sólo si es hombre): ¿Puede sacar la billetera?				
<b>2.- LEVANTARSE:</b> ¿Puede Ud. Levantarse desde una silla recta sin usar sus brazos de apoyo?				
<b>3.- ALIMENTARSE:</b> a) ¿Puede cortar carne?				
b) ¿Puede llevar a su boca una taza o vaso lleno?				
c) ¿Puede exprimir un limón?				
<b>4.- CAMINAR:</b> a) ¿Puede caminar fuera de casa en terreno plano?				
b) ¿Puede subir cinco escalones?				
<b>5.- HIGIENE:</b> a) ¿Puede lavarse y secarse todo el cuerpo?				
b) ¿Puede abrir y cerrar el caño?				
c) ¿Puede sentarse y levantarse?				
d) ¿Puede enjabonarse la espalda?				
<b>6.- ALCANZAR:</b> a) ¿Puede peinarse?				
b) ¿Puede bajar un paquete de 2 kilos ubicado más alto que su cabeza?				
<b>7.- AGARRAR:</b> a) ¿Puede abrir puertas de carro con botones de presión?				
b) ¿Puede abrir frascos con tapa rosca? (abiertos previamente)				
c) ¿Puede escribir con lápiz o lapicero? No sé escribir _____				
<b>8.- ACTIVIDADES:</b> ¿Puede manejar un carro? No manejo ____				
b) ¿Puede hacer mandados e ir de compras a tiendas?				
<b>9.- SEXO:**</b>				
¿Puede tener relaciones sexuales con su pareja? No tengo pareja . . . . .				
<b>PUNTAJE</b>				

El HAQ se evalúa: de 0 a 3 (0 = sin dificultad, 1= con **ALGUNA** dificultad, 2 = con **MARCADA** dificultad ó con **AYUDA**, 3 = **NO PUEDO**).

La suma total se divide entre el número de respuestas dadas y sale el puntaje del HAQ, donde 0 es el equivalente a ningún grado de compromiso funcional Y 3 es el máximo grado de incapacidad funcional.

\*\*Respuestas: 0=Sin dificultad; 1=Con dificultad; 2= Limitado a ciertas posiciones; 3=No puedo

ANEXO 4

CUESTIONARIO DEL ESTADO DE SALUD SF-36

1	En general ¿ diría que su salud es: (marque solamente una respuesta)	1. Excelente 2. Muy Buena 3. Buena 4. Pasable 5. Mala
2	Comparando su salud con la de hace un año ¿cómo la calificaría en general ahora?	1. Mucho mejor ahora que hace un año 2. Algo mejor ahora que hace un año 3. Mas o menos igual ahora que hace un año 4. Algo peor ahora que hace un año 5. Mucho peor ahora que hace un año.

Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer durante un día típico **¿Lo limita su estado de salud actual** para hacer estas actividades? Si es así ¿cuánto? (Marque una respuesta en cada línea)

		Si, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita en absoluto
3	Actividades vigorosas tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes intensos	1	2	3
4	Actividades moderadas tales como mover una mesa, empujar una aspiradora, jugar al bowling ó trabajar en el jardín	1	2	3
5	Levantar ó cargar las compras del mercado	1	2	3
6	Subir varios pisos por la escalera	1	2	3
7	Subir un piso por la escalera	1	2	3
8	Doblarse, arrodillarse ó agacharse	1	2	3
9	Caminar mas de un kilómetro	1	2	3
10	Caminar varias cuadras	1	2	3
11	Caminar una cuadra	1	2	3
12	Bañar o vestirse	1	2	3

Durante las **últimas 4 semanas** ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares **a causa de su salud física?**

	Marque una respuesta en cada línea	SI	NO
13	Ha reducido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades	1	2
14	Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado	1	2
15	Ha tenido limitaciones en cuanto al tipo de trabajo u otras actividades que pueda hacer	1	2
16	Ha tenido dificultades en realizar el trabajo u otras actividades (por ejemplo le ha costado mas esfuerzo)	1	2

Durante las **últimas 4 semanas** ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares **a causa de algún problema emocional** (como sentirse deprimido ó ansioso)?

	Marque una respuesta en cada línea	SI	NO
17	Ha reducido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades	1	2
18	Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado	1	2

19	Ha hecho el trabajo u otras actividades con menos cuidado de lo usual	1	2
20	Durante <b>las últimas 4 semanas</b> ¿en que medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales normales con la familia, amigos, vecinos o grupos? <b>(marque solamente una respuesta)</b>	1. Nada en absoluto 2. Ligeramente 3. De vez en cuando 4. Bastante 5. Extremadamente	
21	¿Cuánto dolor <b>físico</b> ha tenido usted durante las últimas 4 semanas? <b>(marque solamente una respuesta)</b>	1. Ningún dolor 2. Muy poco 3. Poco 4. Moderado 5. Severo 6. Muy Severo	
22	Durante las <b>últimas 4 semanas</b> ¿cuánto ha dificultado el dolor su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos)? <b>(marque solamente una respuesta)</b>	1. Nada en absoluto 2. Un poco 3. De vez en cuando 4. Bastante 5. Extremadamente	

Estas preguntas se refieren a cómo se siente usted y a como le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. Por cada pregunta por favor de la respuesta que mas se acerca a la manera como se ha sentido usted. ¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas..... (Marque una respuesta en cada línea)

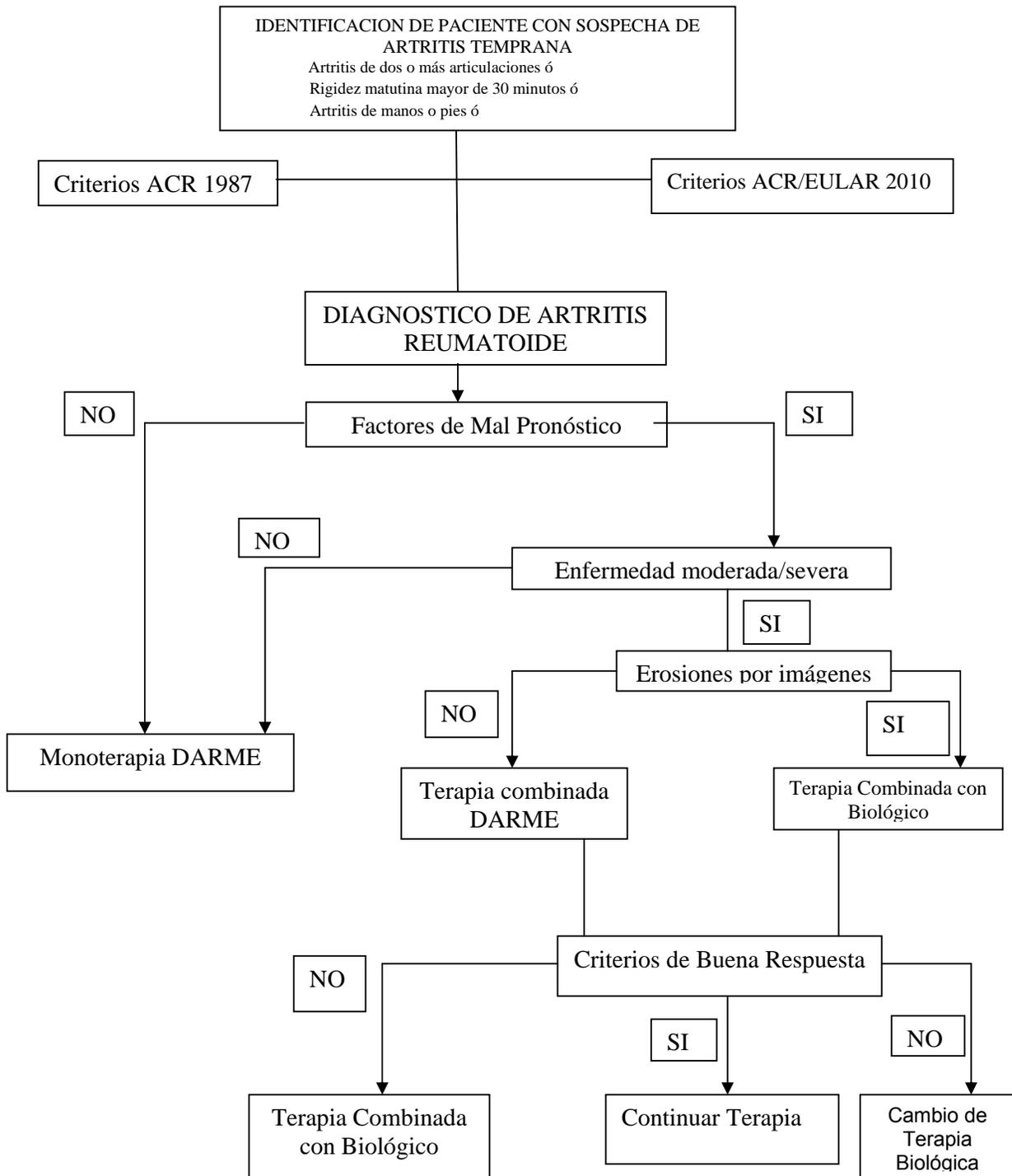
		Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
2 3	Se ha sentido lleno de vida?	1	2	3	4	5	6
2 4	Se ha sentido muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
2 5	Se ha sentido tan decaído de ánimo que nada podía alentarlo?	1	2	3	4	5	6
2 6	Se ha sentido tranquilo y sosegado?	1	2	3	4	5	6
2 7	Ha tenido mucha energía?	1	2	3	4	5	6
2 8	Se ha sentido desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
2 9	Se ha sentido agotado?	1	2	3	4	5	6
3 0	Se ha sentido feliz	1	2	3	4	5	6
3 1	Se ha sentido cansado?	1	2	3	4	5	6
3 2	Durante <b>las últimas 4 semanas</b> ¿cuánto tiempo su <b>salud física ó sus problemas emocionales</b> han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.)? <b>(marque solamente una respuesta)</b>	1. Siempre 2. Casi siempre 3. Algunas veces 4. Casi nunca 5. Nunca					

Qué tan CIERTA ó FALSA es cada una de las siguientes frases para usted  
(Marque solamente una respuesta)

		<b>Definitivamente cierta</b>	<b>Mayormente cierta</b>	<b>No sé</b>	<b>Mayormente falsa</b>	<b>Definitivamente falsa</b>
33	Parece que yo me enfermo mas fácilmente que otra gente	1	2	3	4	5
34	Tengo tan buena salud como cualquier otra persona	1	2	3	4	5
35	Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
36	Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

**ANEXO 5:**

En caso de PPD positivo se dará tratamiento profiláctico con isoniacida por 6 a 9 meses, durante por lo menos un mes antes de iniciar terapia biológica.

**ANEXO 6. FLUJOGRAMA TERAPEUTICO**


**ANEXO N° 7: NIVELES DE EVIDENCIA****Clasificación de la evidencia según tipo de estudio: Criterios de Sackett**

**Nivel I:** Fuerte evidencia a partir de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos aleatorios bien diseñados.

**Nivel II:** Fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorio bien diseñado, con tamaño de la muestra adecuado y realizado en el entorno clínico apropiado.

**Nivel III:** Evidencia de ensayos clínicos bien diseñados sin aleatorización cohortes pre y post-tratamiento.

**Nivel IV:** Evidencia a partir de estudios no experimentales bien diseñados, realizados por más de un centro o grupo investigador.

**Nivel V:** Reportes de casos. Opiniones de autoridades respetadas, estudios descriptivos o comités de consenso.

**18. BIBLIOGRAFÍA**

1. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3):513-537.
2. Gamboa R, Medina M, Acevedo E et al. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population. A community based study using the COPCORD model approach. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 9: S344
3. Medina M.,Acevedo-Vasquez E., Gamboa R., Pastor-Asurza C.,Alfaro J.,Gutierrez C.,Perich R., Sanchez-Torres A, Cucho M, Sanchez- Schwartz C, Ponce de Leon, D, Ugarte M. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *Journal of clinical rheumatology*.2006;12(4):S5-S6.
4. Medina M.,Acevedo E.,Gamboa R.,Pastor C. ,Cucho M., Alfaro J. ,Sanchez A.,Perich R.,Sanchez C. , Ugarte M.,Ponce de Leon D.,Gutiérrez C.,Manrique R.. Factors Associated to extra-articular manifestations in an urban mestizo cohort of patients with rheumatoid arthritis not using biological. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006, 12(4) S75.
5. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T et al. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1681–1685.
6. Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care*. 2001; 7(6):617-626.
7. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):122-132.
8. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis-development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1037-1042.
9. Pincus T, Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses? *J Rheumatol* 2001; 28(7):1723-1734.
10. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O'Fallon WM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):54-5
11. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15(1):49-66.
12. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 1:24-29.
13. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1771-1774.
14. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(5):849-863.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
16. Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol* 1993; 20(10):1674-1678.
17. Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(5):277-281.
18. Alfaro J. En busca de un diagnóstico temprano para artritis reumatoide. *Rev Per Reumatol* 2003; 9: 55-59

19. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheum* 2009. Online First.
20. Van der Helm-van Mil A, Cessie S, van Dongen H, et al. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Recent-Onset Undifferentiated Arthritis: How to Guide Individual Treatment Decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433–440
21. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le HC, Thorel JB, Hoang S et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2485-2491.
22. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(1):55-72.
23. Aletaha, D; Neogi T; Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1580-1588.
24. Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratWolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. *Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. Arthritis Rheum* 1991; 34(8):951-960.
25. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1):20-25.
26. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(4):478-480.
27. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 1:24-29.
28. 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 (Oxford)* 1999; 38(3):228-234.
29. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985; 38(12):973-984.
30. Van Der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, Van 't Hof MA, van Rijswijk MH et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(1):26-34.
31. Jesús Maese Manzano. RS1: Valor de los Ac Anti-CCP en el diagnóstico y pronóstico de la artritis reumatoide. Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología. 2006
32. Van ZD, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van D, V, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(9):1029-1035.
33. Glave-Testino C, Cardiel MH, Arce-Salinas A, arcon-Segovia D. Factors associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(6):589-594.
34. 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(7055):471-476.
35. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54(4):445-452
36. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39(4):616-622.

37. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27(3):623-9.
38. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol* 2005; 10(3):457-474.
39. B Combe, R Landewe, C Lukas, H Bolosiu et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34–45
40. Fransen J, van Riel P. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheum* 2005; 23(suppl 39): S93-S99.
41. Van Der Heijde DM, Van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(11):916-920.
42. Van der Heijde D, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2):177-181.
43. Prevoo ML, Van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-48.
44. Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11):1101-1105.
45. Van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 Suppl 1:i28-i31.
46. Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10):1252-1255.
47. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S100-S108.
48. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2):244-257.
49. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4):R796-R806.
50. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9):2625-2636.
51. Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993; 20(3):531-534.
52. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12(2):245-252.
53. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2):137-145.

54. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-483.
55. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med [A]* 1981; 15(3 Pt 1):221-229.
56. Deyo RA, Inui TS, Leininger J, Overman S. Physical and psychosocial function in rheumatoid arthritis. Clinical use of a self-administered health status instrument. *Arch Intern Med* 1982; 142(5):879-882.
57. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(8):1842-1846.
58. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(11):1138-1141.
59. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998; 25(11):2108-2117.
60. Gignac MA, Badley EM, Lacaille D, Cott CC, Adam P, Anis AH. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as a means of adaptation. *Arthritis Rheum* 2004; 51(6):909-916.
61. Gignac MA, Sutton D, Badley EM. Reexamining the arthritis-employment interface: perceptions of arthritis-work spillover among employed adults. *Arthritis Rheum* 2006; 55(2):233-240.
62. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, Guillemin F, van Sonderen FL, Briancon S et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2001; 45(2):111-121.
63. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(6):1013-1019.
64. Fitzpatrick R, Newman S, Archer R, Shipley M. Social support, disability and depression: a longitudinal study of rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 1991; 33(5):605-611.
65. Van Der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:74-78.
66. Hulsmans HM, Jacobs JW, Van Der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):1927-1940.
67. Drossaers-Bakker KW, de BM, van ZD, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1854-1860.
68. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36(3):274-275.
69. Paimela L. The radiographic criterion in the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Reassessment in a prospective study of early disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35(3):255-258.
70. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4):382-
71. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(2):331-338.

72. Szkudlarek M, Court-Payen, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9):2018-2023.
73. Hau M, Kneitz C, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Jenett M. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1):55-58.
74. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(3):375-381.
75. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6):881-884.
76. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9):859-868.
77. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5):595-600.
78. Bas, Perneger, Seitz et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis : comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, antikeratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41: 809.
79. William J. Koopman *Arthritis and Allied conditions*, 13<sup>th</sup> ed, vol I Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
80. Hawley DJ: Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995 Nov; 9:803-23
81. Warsi A; LaValley MP; Wang PS; Avorn J; Solomon DH: Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum* 2003 Aug; 48:2207-13.
82. Riemsma, RP; Kirwan, J; Rasker, J; Taal, E: Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
83. Van den Ende, CHM; Vliet Vlieland, TPM; Munneke, M; Hazes, JMW Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
84. Steultjens, EEMJ; Bouter, LLM; Dekker, JJ; Kuyk, MMAH; Schaardenburg, DD; Van den Ende, ECHM: Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005
85. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9430):263-269.
86. Wienecke, T; Gotzsche, PC: Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
87. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17; 340:1888-99.
88. Lee Hooper, Tamara J Brown, Rachel A Elliott, Katherine Payne, Chris Roberts, Deborah Symmons. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj. 38232.680567.EB (published 8 October 2004).

89. Conn, Lim. New role of an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol* 2003; 15: 288
90. Möttönen, Hannonen, Boers. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (suppl 18): S59
91. L S Andersen, U Tarp, A Svendsen. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:815–822
92. Karim Z, Quinn M, Wakefield R et al. Response to intramuscular methyl prednisolone in inflammatory hand pain: evidence for a targeted clinical, ultrasonographic and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 690–692.
93. Hafström I, Albertsson K, Boonen A et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009;68;508-513
94. Buckley LM; Leib ES; Cartularo KS; Vacek PM; Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:961-8.
95. Verhoever, Boers, Tugwell. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 612
96. Alfaro J. Tratamiento con medicamentos antirreumáticos que inducen cambios al curso de la enfermedad. *Diagnóstico* 2004; 43(2):
97. L H D van Tuyl, W F Lems, A E Voskuyl et al. Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 1574–1577
98. Suresh, Lambert. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1252-56
99. Nandi P, Kingsley G and Scott D. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:251–256
100. Dale J, Alcorn N, Capell H and Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheum* 2007; 3: 450-58
101. Suarez-Almazor, ME; Belseck, E; Shea, B; Wells, G; Tugwell, P: Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005
102. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Update after a mean of 90 months *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138-45
103. Ortiz, Z; Moher, D; Shea, BJ; Suarez-Almazor, ME; Tugwell, P; Wells, G. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
104. Saunders S, Capell H, Stirling A. Triple Therapy in Early Active Rheumatoid Arthritis. A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial Comparing Step-Up and Parallel Treatment Strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1310-1317.
105. Suarez-Almazor, ME; Belseck, E; Shea, B; Wells, G; Tugwell, P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
106. D Furst, E Keystone, B Kirkham, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl III):iii2–iii25.

107. Kenneth G. Saag, Gim Gee Teng, Nivedita M. Patkar, Jeremy Anuntiyo, et al. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762–784
108. Smolen J, Landewé R, Breedveld F et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 964-975
109. Dario Ponce de Leon, Eduardo M. Acevedo, A. Sanchez-Torres et al. Attenuated Response to purified protein derivative in Patients with Rheumatoid Arthritis. Study in a Population with High Prevalence of Tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005. 64: 1360-1361
110. Acevedo-Vásquez E, Ponce de León D, Gamboa R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 163–181.
111. Smolen J, Weinblatt M. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1497-1498.
112. Blumenauer, B; Judd, M; Cranney, A; Burls, A; Hochberg, M; Tugwell, P; Wells, G: Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
113. Blumenauer, B. Judd, M. Cranney, A. Burls, A. Coyle, D. Hochberg, M. Tugwell, P. Wells, G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis.. [Systematic Review] *Cochrane Musculoskeletal Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
114. Cohen, Emery Greenwald et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806
115. Edwards J, Szczepanski et al. Efficacy of B-Cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *NEngl J Med* 2004; 350: 2572-81
116. Kleiner A and Looney R. Is rituximab suitable for use as a first-line biologic therapy for RA? *Nat Clin Pract Rheum* 2008; 4: 574-75
117. Turesson C, Matteson E. Vasculitis in Rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheum* 2009; 21: 35-40
118. Nannini C, Ryu J and Matteson E. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008, 20:340–346
119. Wells A, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1–v58.
120. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM et al. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes. A Comparative Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 0: ATVBAHA.109.190108v1.