



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Artritis reumatoide

Elaborado por

Grupo Multidisciplinario de Especialistas

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 110



**Guía de Práctica Clínica
Basada en la Evidencia
(GPC-BE) No. 110**

“Artritis reumatoide”

**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías
de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia**

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica
Basadas en la Evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 110 “Artritis reumatoide”
Edición 2019; págs. 56
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud
Oficio No. 7332 del dieciocho de junio de 2019

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Elaboración de Guías de
Práctica Clínica Basadas en la Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

ISBN: 978-9929-795-00-6

Derechos reservados-IGSS-2019

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Dra. Ana Marilyn Ortíz Ruiz De Juárez
Gerente

Dr. Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de Desarrollo

Dr. Nilmo Noel Chávez

Jefe de Servicio de Reumatología

Dra. Silvia María Rivera

Jefe de Servicio de Reumatología

Dr. Marlon Reynerio Arita Alvarado

Coordinador

Residente de Reumatología

Dr. Emilio José Castillo González

Residente III Medicina Interna

Dr. Allan Alfredo Yaquián Pérez

Residente III Medicina Interna

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia

Msc. Jorge David Alvarado Andrade

Encargado del Departamento de Medicina Preventiva

Msc. María Eugenia Cabrera Escobar

Encargada de la Comisión de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes

Comisión de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Andrés Eduardo Mejía Ramírez

Comisión de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en la evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible, **la evidencia**, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)

Tabla 1. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud y estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos conjuntamente con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia 1a** (en números y letras minúsculas, con base en la tabla

A

del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios, los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto **A** (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las guías desarrollan cada temática seleccionada con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy

es conocido como **los elementos esenciales de las buenas guías**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica**

que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

*Comisión de Elaboración de
Guías de Práctica Clínica, IGSS.*

Guatemala, 2019

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Metodología	5
4. Contenido	7
5. Glosario	39
6. Referencias bibliográficas	41

Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia sobre Artritis reumatoide

1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune que tiene como órganos o tejidos diana las articulaciones diartrodiales, la cual en la mayoría de los casos produce destrucción articular progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

Su impacto constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, a sus graves consecuencias funcionales y al alto impacto económico y social, lo que se ve reflejado en altos índices de discapacidad laboral y pensión por invalidez que generan un alto impacto en la economía, con un auge mayor en la calidad de vida de los pacientes, siendo su diagnóstico y tratamiento temprano parte fundamental.

La finalidad de presentar el actual trabajo, es enfatizar la disponibilidad de métodos diagnósticos, tratamientos y canalizar con ello de manera oportuna los pacientes al siguiente nivel de atención médica, disminuyendo así el impacto personal, social y global de la enfermedad.

2. Objetivos

General

Establecer pautas para la detección, diagnóstico, tratamiento oportuno y atención integral del paciente con artritis reumatoide, en las distintas unidades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

Específicos

Definir los casos de artritis reumatoide, tanto sospechosos como confirmados.

Describir las distintas pruebas para el diagnóstico de artritis reumatoide.

Establecer los esquemas de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide.

3. Metodología

Definición de preguntas

¿Cuál es la epidemiología de artritis reumatoide en nuestra población?

¿Cuál es la fisiopatología de la artritis reumatoide?

¿Cómo se clasifica la presentación clínica de artritis reumatoide?

¿Cuál es el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de artritis reumatoide?

¿Qué abordaje terapéutico debemos realizar en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide?

¿Cuál es el seguimiento que se le debe dar al paciente con diagnóstico de artritis reumatoide?

Estrategia de búsqueda

Consultas en materiales electrónicos.

Palabras clave: artritis reumatoide, clasificación, tratamiento, secuelas

Se realizó una búsqueda de manera electrónica de diversos sitios y bases de datos de búsqueda científica como google académico, PubMed, Read by QxMD, Biblioteca Cochrane; además de revisar artículos de diferentes revistas internacionales tales como New England

Journal of Medicine, OMS, OPS, journal of rheumatology, guiar ACR y EULAR, entre otras. Se incluyeron todos aquellos documentos, artículos de revisión e investigación, guías de práctica clínica, informes, capítulos de libros, tanto en inglés como en español, tomando en cuenta los de mejor nivel de evidencia y grado de recomendación hasta el momento de la revisión de la presente guía.

Población diana

Pacientes adultos que asisten a las diferentes unidades de atención del IGSS.

Usuarios de la Guía

Profesionales médicos generales y especialistas, médicos residentes, personal de enfermería y paramédico.

Fecha de elaboración y revisión: 2018-2019

4. Contenido

Definición y datos epidemiológicos

Factores de riesgo

Epidemiología

La artritis reumatoide tiene una incidencia de hasta 1% a nivel mundial, el antecedente familiar de esta enfermedad incrementa hasta tres o cuatro veces el riesgo de padecerla, que según la literatura reporta que la heredabilidad de esta enfermedad está estimada de ser hasta en el 65% para la artritis seropositiva, pero tan solo del 20% para la artritis seronegativa. (Smolen, Aletaha, & McInnes , Rheumatoid arthritis, 2016)

Epidemiología Guatemala

La artritis reumatoide es más frecuente entre la 4ta y 5ta década de la vida con una prevalencia en la población guatemalteca reportada en 0.7% como lo indica Obregón en su estudio COPCORD en el 2012. (Obregón, et al. 2012)

Dentro de la población laboralmente activa, esta enfermedad atribuye una carga considerable para la sociedad en términos de morbilidad, discapacidad a largo plazo y costos económicos en donde se ha llegado a describir que hasta el

70% de los pacientes llegan a desarrollar algún grado de discapacidad después de 10 años de evolución y que el mayor impedimento de trabajo ocurre después del primer año de diagnóstico, dato descrito en el trabajo elaborado por García en el 2013 en donde evaluó un total de 142 pacientes con artritis reumatoide pertenecientes al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en donde hasta el 6.34% de los mismos tuvieron que cambiar de trabajo debido a las secuelas de esta enfermedad y de los cuales el 76% eran laborantes activos en el primer año. (García, et al, 2013)

Etiopatogenia

En la actualidad la etiología de la AR aún se desconoce, sin embargo, en el 70% de los pacientes con esta patología presentan predisposición genética con expresión de la molécula HLA-DR4, encargada de reconocer y presentar antígenos. Se ha sugerido una relación con ciertos agentes infecciosos como Virus Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y rubéola, quienes pudieran causar sinovitis crónica y exponerla a péptidos antigénicos, o bien, a través de una reacción cruzada por mimetismo molecular entre componentes del agente infeccioso y la membrana sinovial. (Ramírez, Zapata, & Rodríguez, 2012)

La AR se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico con participación principalmente de linfocitos TCD4+, macrófagos, células plasmáticas y citocinas (Interleucinas 1, 2, 6 y 8, factor estimulante de granulocitos y macrófagos, TGF- β , IGF y TNF- α) activadoras de linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La IL1 y el TNF- α en el tejido sinovial inducen la activación de metaloproteasas y osteoclastos causando destrucción del hueso y tejido blando. Además, existe hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial con formación de tejido de granulación, numerosos vasos y células inflamatorias conocido como pannus. Como se mencionó anteriormente, los linfocitos TCD4+ tienen una gran participación en el proceso autoinmune, estos se dividen en TH1 (productor de INF- β) y TH2 (productor de la citosina antiinflamatoria IL4). En la AR existe producción mantenida de INF- γ sin una correcta contraregulación por parte de la IL4, causando la activación de los macrófagos con liberación de IL1 y TNF- α , incrementando la producción de moléculas HLA. (Viatte, 2015) (Scher & Abramson, 2016)

Además de los cambios inmunológicos descritos, en el 80-85% de los pacientes con AR hay producción temprana del factor reumatoide (FR). El FR es una inmunoglobulina policlonal principalmente IgM, aunque puede ser IgG o IgA; con respuesta autoanticuerpo dirigida a

la fracción constante (Fc) de la molécula IgG, formando complejos inmunes, su concentración se relaciona proporcionalmente a la gravedad del padecimiento, manifestaciones extraarticulares y la presencia de nódulos subcutáneos. Hallazgos recientes sugieren que los anticuerpos a polipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) contribuyen a la presencia de sinovitis. (Firestein, Budd, Sherine, Mdnnes, & Odell, 2017)

Sospecha de artritis reumatoide

Esta entidad debe sospecharse en pacientes adultos que presentan poliartritis inflamatoria, y ante estas manifestaciones (Firestein , Budd, Sherine, Mdnnes, & Odell, 2017) (Smolen, ALtaha , & Barton, Rheumatoid arthritis, 2018):

A

- Pacientes con dolor articular, generalmente simétrica, en articulaciones grandes y pequeñas con rigidez matutina de más de 30 minutos, con 6 semanas de duración.
- Ante la presencia de sinovitis, se debe realizar un examen físico completo, incluido la distribución de artritis con inflamación, sensibles o con limitación al movimiento.
- Se debe realizar exámenes sanguíneos si la sospecha es alta:
 - o **Factor reumatoide:** el factor reumatoide corresponde a una familia de autoanticuerpos en donde una

inmunoglobulina de tipo IgG, IgA o IgM muestra reactividad dirigida contra otra inmunoglobulina de su clase o de una diferente, correspondiendo “clásicamente” a un autoanticuerpo mayoritariamente de tipo IgM dirigido contra determinantes antigénicos presentes en el fragmento Fc de la IgG (IgM anti-IgG), este marcador ocurre hasta en 80% de los pacientes con artritis reumatoide de adultos, situación que da lugar a la denominada artritis reumatoide “seropositiva”. El dato objetivo de positividad enmarca la importancia clínica de que un título alto (mayor o igual a 1:160, en técnicas de látex o superior a 30 a 50 U) se relaciona con manifestaciones extraarticulares, así como con la gravedad y un pronóstico menos favorable de la enfermedad, su ausencia en suero no excluye el diagnóstico, esta situación ocurre hasta en 20 de cada 100 pacientes con la enfermedad, situación conocida como artritis reumatoide “seronegativa”. (McInnes & Schett, 2011)

- o **Anticuerpos citrulinados (anti-CCP):** con antipéptidos cíclicos citrulinados. Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con el pronóstico, se asocia con un factor

reumatoide positivo y el curso de la enfermedad será grave; aún en ausencia de inflamación articular, la presencia de factor reumatoide y anticuerpos citrulinados predice el desarrollo de artritis reumatoide a mediano plazo.

- o **Velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva:** al ser marcadores de inflamación generalmente hasta en el 95% de los casos se encuentran elevadas.

Si se tiene la sospecha clínica y hay una prueba de laboratorio que sugiera artritis reumatoide se debe enviar en consulta a la unidad de reumatología que corresponda a la brevedad posible.

B

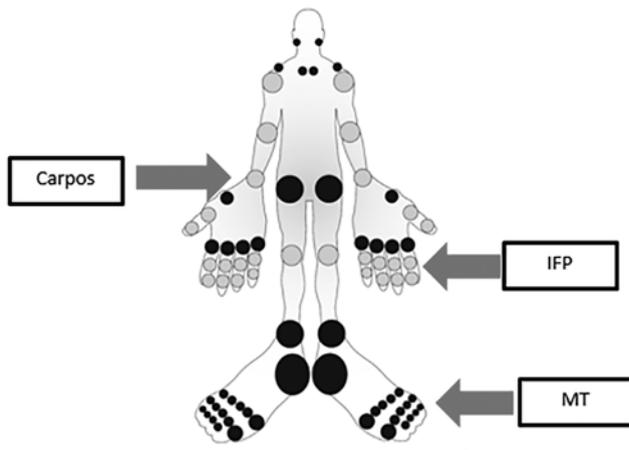
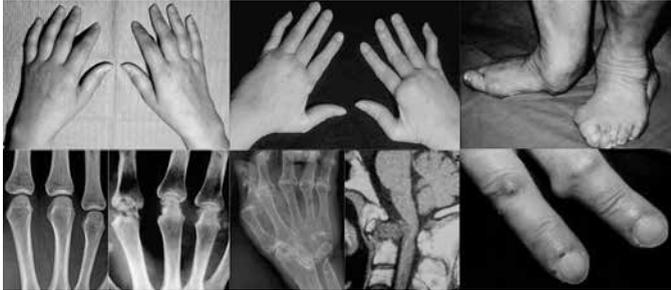
- Laboratorios con lo que debe ser referido el paciente:
 - o Hematología completa: generalmente se puede encontrar anemia y trombocitosis consistentes con inflamación crónica.
 - o Perfil hepático (gamma glutamil-transferasa, transaminasas, fosfatasa alcalina)
 - o Orina simple.
 - o Ácido úrico.
 - o Proteína C reactiva.

- o Velocidad de sedimentación.
- o Factor reumatoideo.
- o Anticuerpos citrulinados (anti CCP).
- Exámenes de gabinete:
 - o Radiografías: se deben obtener estudios al momento del diagnóstico para tomarse como base para monitorear la progresión de la enfermedad.
 - Mano bilateral anteroposterior y oblicua.
 - Pies bilateral anteroposterior y oblicua.

Manifestaciones clínicas

1. Tres o más articulaciones inflamadas.
2. Afección de articulaciones carpos, metacarpo falángicas, interfalángicas proximales y metatarso falángicas.
3. Rigidez matutina mayor de 30 minutos.
4. Cronicidad (al menos 6 semanas de duración y menos de 12 meses).
5. Dolor a la compresión de las articulaciones metacarpo-falángicas y metatarso-falángicas con afección simétrica (signo del apretón de manos doloroso).

A



(Firestein , Budd, Sherine, Mdnnes, & Odell, 2017)

Manifestaciones sistémicas

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que puede tener manifestaciones extraarticulares como en ojos (Síndrome de Sjögren, escleritis, epiescleritis, queratoconjuntivitis sicca), pulmones (enfermedad pulmonar intersticial) y enfermedad cardiovascular, neurológicas (mononeuritis, neuropatías compresivas) y vasculitis. (Hurd, 2000)

Diagnósticos diferenciales en un paciente con poliartritis

Causas infecciosas

- Pruebas virológicas: se deben valorar en aquellos pacientes en los que tienen historia de dolor poliarticular menor de 6 semanas, especialmente aquellos que son seronegativos para factor reumatoide y anticuerpos citrulinados.
 - o Parvovirus B19
 - o Virus de la hepatitis B
 - o Virus de la hepatitis C
 - o VIH
 - o TORCH

En área donde *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, son prevalentes se debe solicitar

pruebas serológicas contra flavivirus, se debe sospechar en aquellos pacientes con fiebre y artralgia ante la confirmación serológica se deberá abordar como poliartritis crónica.

- Análisis de líquido sinovial: se debe realizar en aquellos pacientes en lo que se presenta derrame articular y con presentación de monoartritis, oligoartritis, o inflamación articular asimétrica.
 - o Conteo diferencial de células.
 - o Búsqueda de cristales.
 - o Gram de líquido.
 - o Cultivo de líquido.
 - Otras enfermedades de tejido conectivo:
 - o Lupus eritematoso sistémico.
 - o Enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - o Síndrome de superposición.
 - o Vasculitis.
- Síndromes paraneoplásicos
- Enfermedades metabólicas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperuricemia, alteraciones del metabolismo óseo).

Criterios diagnósticos

Se le aplicarán los criterios de artritis reumatoide a las personas que cumplan las siguientes características. (Gómez, 2011) (Aletaha, Neogi, Silman, & Funovits, 2010)

A

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presentará a continuación y que considera la distribución de afectación articular, serología del factor reumatoide y/o anticuerpos contra péptidos citrulinados, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas. (Gómez, 2011) (Aletaha, Neogi, Silman, & Funovits, 2010)

Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del ACR (1987) (Aletaha, Neogi, Silman, & Funovits, 2010)

A

Criterio	Descripción
1. <i>Rigidez matutina.</i>	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2. <i>Artritis de 3 o más grupos articulares.</i>	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 metatarsfalángicas.
3. <i>Artritis de articulaciones de las manos.</i>	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4. <i>Artritis simétrica.</i>	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5. <i>Nódulos reumatoides.</i>	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxtaarticulares observados por un médico.
6. <i>Factor reumatoide en suero.</i>	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado de controles inferior al 5%.
7. <i>Alteraciones radiológicas.</i>	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en articulaciones afectadas.

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010

Afectación articular	
<i>1 articulación grande afectada</i>	0
<i>2-10 articulaciones grandes afectadas</i>	1
<i>1-3 articulaciones pequeñas afectadas</i>	2
<i>4-10 articulaciones pequeñas afectadas</i>	3
<i>Más de 10 articulaciones afectadas</i>	5
Serología	
<i>FR y ACPA negativos</i>	0
<i>FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)</i>	2
<i>FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)</i>	3
Reactantes de fase aguda	
<i>VSG y PCR normales</i>	0
<i>VSG y/o PCR elevadas</i>	1
Duración	
<i><6 semanas</i>	0
<i>Mayor 6 semanas</i>	1

(Aletaha , Neogi, Silman , & Funovits , 2010) (Smolen, AlTaha , & Barton, Rheumatoid arthritis, 2018)

Mayor de 6 puntos: se clasifica como artritis reumatoide definida.

Tratamiento farmacológico (Drogas modificadoras de la enfermedad DMARs)

Las drogas modificadoras del curso de la artritis reumatoide (DMARs), reducen los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad, así como también reducen la progresión radiográfica. Los

A

B

DMARs para uso en AR incluyen: cloroquina*, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato y sulfasalazina*. Utilizados con menor frecuencia o en casos especiales ciclosporina, D-penicilamina, azatioprina y ciclofosfamida oral.

Existe evidencia de que la recaída de signos y síntomas de la AR, se presentan al suspender los DMARs, lo que sugiere que su uso sostenido es necesario.

Los pacientes con artritis reumatoide y factores de mal pronóstico, deben iniciar tratamiento intensivo con DMARs tan pronto como sea posible.

En el tratamiento del paciente con AR, debe preferirse la combinación de DMARs en comparación a la monoterapia.

Todo paciente con diagnóstico definitivo de artritis reumatoide y enfermedad activa o con factores de mal pronóstico, deberá iniciar su tratamiento específico en un período no mayor de 1 mes, desde el momento de la confirmación del diagnóstico.

*(actualmente no se cuenta con este medicamento en el IGSS)

La elección del medicamento deberá tener en cuenta las comorbilidades existentes, y los pacientes deben de ser informados de los posibles beneficios, riesgos y requisitos de control de los medicamentos a emplear.

DMARs convencionales de primera elección:

- Metrotexate.
- Leflunomida.
- Hidroxicloroquina.
- Sulfasalazina.

Terapia biológica y moléculas pequeñas

B

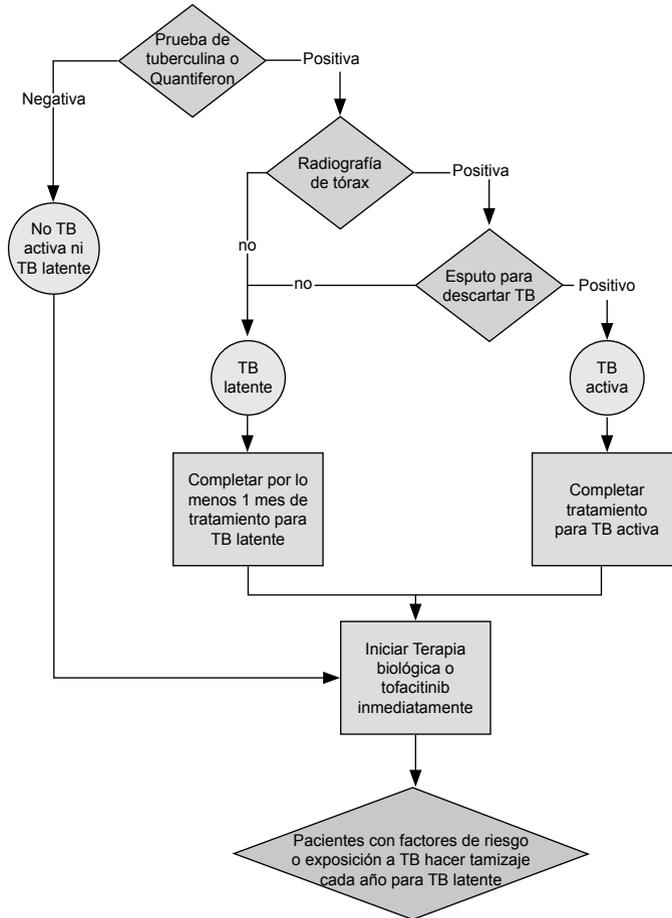
Se recomienda inicio de terapia biológica en pacientes con falla a la combinación de dos DMARs (MTX, LFN, HCQ, SZA) a dosis óptimas, o a la falla de moléculas pequeñas, en algunos casos especiales podría iniciarse como primera línea siempre asociado al DMARs.

La indicación de moléculas pequeñas incluye a pacientes con artritis reumatoide activa o estructuralmente progresiva y con falla documentada a MTX o LFN (tomados al menos por 3 meses a dosis óptimas). La combinación de agentes biológicos está contraindicada en la actualidad.

Previo al inicio de la terapia con moléculas pequeñas o biológicas solicitar:

- Radiografía de tórax.
- PPD.
- Quantiferon gamma.
- Serología para virus de hepatitis B y C.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (para el uso de rituximab).
- VIH.
- Perfil de lípidos.

Algoritmo 1. Tamizaje de tuberculosis



Fuente: Tomado de guía ACR/EULAR (2015), modificado por grupo de desarrollo, IGSS 2018.

El antecedente de un tumor sólido maligno en los 5 años precedentes contraindica el uso de agentes anti-TNF, la terapia biológica o de moléculas pequeñas no debe ser utilizada en mujeres embarazadas, lactancia y en pacientes con hipersensibilidad grave conocida. En los pacientes con antecedentes familiares de linfoma se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de usar antagonistas de TNF.

Vacunas con patógenos inactivados para hepatitis B, neumococo e influenza deben administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar la administración de terapia biológica o moléculas pequeñas.

Terapia biológica

ANTI-TNF: entre las terapias biológicas contra el TNF disponibles en Guatemala se encuentran:

B

- Etanercept.
- Adalimumab.
- Golimumab.
- Infliximab.

Su utilización debe ser individualizada previamente a una falla terapéutica a terapias convencionales o en los casos que exista contraindicación o efectos adversos a los mismos. La falla terapéutica o pérdida de

eficacia de un anti-TNF no contraindica al uso de otro (ver algoritmo de tratamiento).

ANTI INTERLUCINA-6

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre el receptor celular de la interleucina 6, la cual juega un papel importante en la respuesta inmunitaria humana. Se usa para la AR moderada o grave, sobre todo en pacientes que no mejoran con otros fármacos.

ANTI CD-20

- **Rituximab:** actúa bloqueando la molécula CD20, eliminando las linfocitos B autorreactivos, que en monoterapia o en combinación con metrotexate u otros DMARs es eficaz y seguro, y puede utilizarse en pacientes con falla terapéutica a DMARs convencionales en combinación, falla terapéutica con uso de moléculas pequeñas o anti-TNF, así como de forma inicial en pacientes con contraindicación para el uso de los mismos. Se recomienda premedicación con esteroides para disminuir el apareamiento de efectos secundarios.

Moléculas pequeñas

Este tipo de bloqueo de moléculas está recomendado en artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARDs:

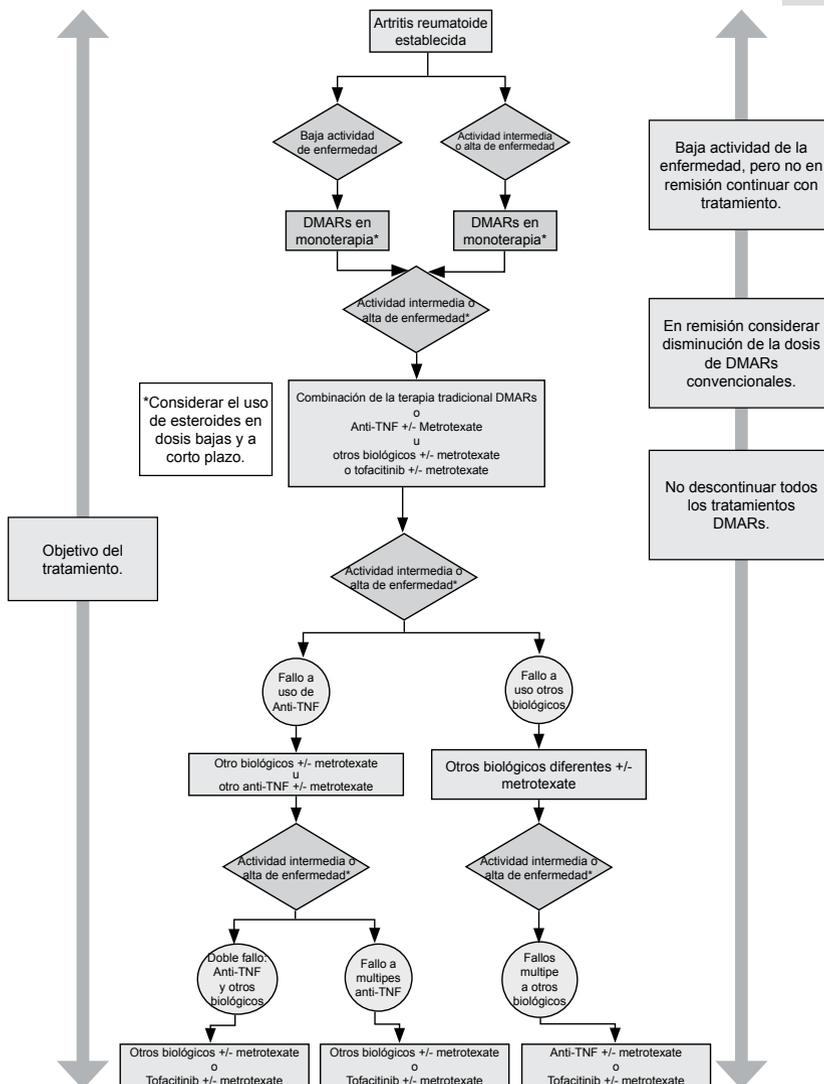
B

- **Tofacitinib:** molécula pequeña que funciona bloqueando la vía de la enzima janus-cinasa 1 y janus cinasa 3 involucrada en la respuesta inmunológica, interfiriendo con la vía de señalización JAK-STAT, inhibiendo citocinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6 en el medio extracelular.
- **Baricitinib*:** es un inhibidor selectivo y reversible de la janus-cinasa JAK1 y JAK2, modulando las vías de señalización y transducción de los activadores de la transcripción (STAT), inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK y JAK2 reduciendo la fosforilación y la activación de STAT.

*(actualmente no se cuenta con este medicamento en el IGSS)

Algoritmo 2 de tratamiento

B



Fuente: Tomado de guía ACR/EULAR (2015), modificado por grupo de desarrollo, IGSS 2018.

Fármaco	Dosis	Dosis de inicio
<i>Metotrexate*</i>	25 mg semana	7.5 - 10 mg semana
<i>Leflunomida</i>	10-20 mg/día	100mg/día por 3 días
<i>Hidroxicloroquina</i>	200 mg/día‡	--
<i>Prednisona</i>	mg	A consideración del médico tratante.

Modificado por grupo de desarrollo, IGSS 2018.

*Añadir uso de ácido fólico 5mg/día, excepto el día de toma de metotrexate, en pacientes en edad fértil o 1mg semanal en el resto de la población.

Dosis: 6.5mg/kg/día y se recomienda evaluación oftalmológica a su inicio y cada 12 meses.

Precauciones de uso de DMARs

B

Se recomienda asesoramiento preconcepcional acerca del retiro de los medicamentos:

- Metotrexate: se debe retirar al menos tres meses previos a la concepción.
- Leflunomida: se debe retirar dos años antes.

En caso de concepción no planificada se debe omitir e iniciar colestiramina 8gr/8horas por diez días.

Fármacos biológicos y moléculas pequeñas modificadores de la enfermedad

Fármaco	Dosis
ANTI TNF	
Etanercept	50mg/semana
Adalimumab	40mg/15 días
Golimumab	50mg/mes
Infliximab	Semana 0: 5mg/kg Semana 2: 5mg/kg Semana 6: 5mg/kg Luego mantenimiento: 3-5mg x kg/8 semanas.
ANTI IL-6	
Tocilizumab	8mg x kg/4 semanas.
ANTI CD20	
Rituximab	1gr IV días 0 y 15 Luego 1gr /6 meses o según criterio médico.
ANTI JAK2	
<i>Tofacitinib</i>	5mg/12 horas.
<i>Baricitinib</i>	4mg/24 horas.

Modificado por grupo de desarrollo IGSS 2018

- Se debe iniciar hasta haber descartado la presencia de TB, debido a la alta prevalencia nacional, se recomienda la realización de PPD, Quantiferon, rayos X de tórax y referencia a unidad de infectología. (ver algoritmo 1)

Medicamentos biosimilares: definiciones y recomendaciones de buena práctica clínica

Son medicamentos de origen biotecnológico, que cumplen exigencias específicas establecidas por agencias reguladoras, de calidad, eficacia y seguridad y que haya demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado.

D

Definición de términos:

- **Biosimilaridad:** es un término que ha sido utilizado por agencias regulatorias para denotar la comparabilidad entre un producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia. Para que un fármaco pueda denominarse biosimilar deben desarrollarse sistemáticamente, con los mismos estándares de calidad que un biotecnológico innovador y además se debe realizar un ejercicio de comparabilidad llevado a cabo en varias etapas:
 - o Comparabilidad en cuanto a calidad.
 - o Comparabilidad no clínica.
 - o Comparabilidad clínica.
- **Medicamento no comparable, intento de copia:** podemos darle esta denominación al grupo de medicamentos que no han tenido el ejercicio de biosimilaridad descrito en el inciso previo, y que han sido

comercializados, sin el sustento científico en cuanto a eficacia y seguridad, incluso sin la calidad de manufactura que se requiere para este tipo de medicamentos.

- **Intercambiabilidad:** se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro, que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto se puede referir a sustituir un medicamento de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar con otro. El reemplazo puede ser de la siguiente forma:
 - o Cambio (switching): es cuando el médico prescriptor decide cambiar un medicamento por otro esperando el mismo efecto clínico.
 - o Intercambiabilidad: cuando se dispensa un medicamento por otro a nivel de la farmacia, sin consentimiento o conocimiento del médico.
- **Trazabilidad:** permite seguir la huella de un medicamento, habitualmente se hace con el número de lote y fecha de fabricación del producto. Cualquier medicamento biotecnológico pierde la trazabilidad, si se hace cambio (switching).

Farmacovigilancia

Se debe establecer un sistema de farmacovigilancia que pueda ser usado por las autoridades de la institución, así como del Ministerio de Salud, y que los datos puedan ser accesados públicamente. Este sistema debe estar sujeto a inspecciones periódicas por parte de las autoridades gubernamentales e institucionales.

Recomendaciones para uso de biosimilares

El fármaco biosimilar debe utilizarse, únicamente cuando se tenga los estudios que respaldan la biosimilaridad y la aprobación por agencias regulatorias como EMA y FDA.

- Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés), fuera de estas tres agencias debe solicitarse evaluación por expertos.
- Los fármacos biosimilares, no deben cambiarse (switching) si en el momento no existe una evidencia sólida en cuanto a la eficacia y seguridad de esta práctica. Por ninguna razón se debe permitir la intercambiabilidad, el médico debe estar ampliamente informado acerca del producto que le será aplicado al paciente.

- Todo medicamento biosimilar debe ser tomado como un nuevo medicamento, y ser utilizado únicamente en pacientes vírgenes al fármaco innovador.

Seguimiento del paciente

B

Uno de los fundamentos iniciales para el manejo de la artritis reumatoide consiste en el diagnóstico temprano. Sin embargo el objetivo actual del tratamiento consiste en controlar la inflamación desencadenada por la enfermedad con lo cual se logra aliviar el dolor, restaurar la calidad de vida y, sobre todo, preservar la independencia y funcionalidad del paciente, cada uno de estos aspectos se controlan de mejor manera bajo un seguimiento estrecho del paciente. (Gaviria, Ruíz, Muñóz, Burgos & Ortiz 2014)

Para la medición objetiva de la actividad de la enfermedad se han elaborado varias escalas/ calculadoras de las cuales una versión simplificada y útil a realizar es el DAS-28 (ver link de aplicación <http://calc.artritis-il6.es/das28>), para la cual los rangos de puntuación de interpretan de la siguiente forma: (Cabrera, Urbina, Martínez & Ibañez 2010)

< 2.6: Remisión de la enfermedad

- De 2.6 hasta <3.2: actividad de la enfermedad baja.

- Entre 3.2 y 5.1: actividad de la enfermedad moderada.
- > a 5.1: actividad de la enfermedad alta.

El seguimiento de los pacientes debe fundamentarse en los aspectos clínicos de todo paciente, sin embargo, se debe considerar la realización rutinaria de una serie de estudios complementarios que evalúen de forma global a todo paciente y prevengan las posibles complicaciones crónicas tanto por la enfermedad de base como por la utilización de su tratamiento (Gaviria, Ruíz, Muñoz, Burgos & Ortíz 2014):

- Hematología completa: en búsqueda de anemia de tipo normocítica- normocrónica frecuentemente, así como trombocitopenia, que indiquen actividad de la enfermedad.
- Velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva: como reactantes de fase aguda.
- Pruebas de función hepática: con la finalidad de valorar vía metabólica y de excreción de medicamentos.
- Monitorización de la presión arterial sistémica, glucometría y perfil de lípidos: como parte del abordaje sistémico del paciente.

- Ecocardiograma y electrocardiograma: como grupo emergente de enfermedades cardiovasculares.
- Espirometría y radiografía de tórax: como grupo emergente de enfermedad intersticial pulmonar.
- Seguimiento por unidad de oftalmología: importante en el momento del diagnóstico, así como durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

Predictores de éxito en el tratamiento

- Datos de bajo daño articular medidos por resonancia magnética.
- Factor reumatoide negativo.
- Artritis reumatoide temprana.
- Períodos de remisión sostenidos.
- Respuesta a DMARs convencionales en los primeros tres meses.
- Ausencia de elevación de marcadores de inflamación (VS y PCR).
- Anticuerpos antipéptidos citrulinados negativos.
- Alcanzar la remisión con el uso de un solo biológico.

Manejo del dolor

Una de las limitantes más importantes de los pacientes que cursan con un seguimiento crónico de las personas con artritis reumatoide es la presencia de dolor, en algunas circunstancias limitantes, para lo cual el grupo farmacológico más utilizado es de los antiinflamatorios no esteroideos, dentro de los cuales se mencionan (Gaviria, Ruíz, Muñoz, Burgos & Ortiz 2014):

B

- Celecoxib: (RR ajustado para HGIS 1.0) en dosis máxima de 400mg/día.
- Diclofenaco: (RR ajustado para HGIS 3.1) en dosis máxima de 150mg/día.
- Ibuprofeno: (RR ajustado para HGIS 4.1) en dosis máxima de 3,200mg/día.
- Etoricoxib: (RR ajustado para HGIS 1.0) en dosis máxima de 90mg/día.
- Naproxeno: (RR ajustado para HGIS 7.3) en dosis máxima de hasta 1,100mg/día.

Tratamiento no farmacológico

Se debe considerar asesoramiento en terapia ocupacional para aquellos pacientes que experimentan limitación funcional.

C

Es importante una coordinación de todos los profesionales que participan en el tratamiento del paciente, un enfoque orientado a problemas

específicos y una valoración adecuada de los efectos de las intervenciones.

En la atención de un paciente con artritis reumatoide se debe tomar en consideración las necesidades individuales del paciente mediante el manejo integral de un equipo multidisciplinario.

Se debe establecer un plan de manejo personalizado, en el que se definan metas y objetivos a corto, mediano y largo plazo, adecuadas a la capacidad funcional particular, considerando que la AR es una entidad con pronóstico variable, con el objetivo de lograr la plena inclusión o reintegración del paciente a la sociedad.

Se recomienda la implementación de un programa de educación del paciente que contemple al menos los siguientes aspectos:

- 1) Proporcionar información concerniente a la enfermedad, tratamiento y desenlace;
- 2) Monitorización y control de los efectos adversos de DMARs, terapia biológica y AINE;
- 3) Plan terapéutico físico y ocupacional;
- 4) Control del dolor; y
- 5) Protección articular.

Las intervenciones de tratamiento no farmacológico tales como el ejercicio dinámico, la terapia ocupacional e hidroterapia, son intervenciones que son de utilidad en la atención integral del paciente con artritis reumatoide.

Los médicos deben proporcionar educación sobre las medidas de protección articular a pacientes con artritis reumatoide.

Se debe propiciar al paciente con artritis reumatoide acceso a un adecuado soporte psicosocial, incluyendo aspectos con las relaciones interpersonales e incluso la sexualidad.

La rehabilitación comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad, con el objetivo de facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible. Su finalidad principal en la artritis reumatoide es tratar las consecuencias de la enfermedad (dolor, debilidad muscular, limitación en las actividades diarias) y prevenir el deterioro funcional.

En las fases de inflamación activa (con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación) se puede utilizar órtesis estáticas (al principio todo el día y después solo de noche). Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día (a tiempo parcial) órtesis funcionales adaptadas al problema específico y el área anatómica que interfiere con la función.

5. Glosario

Artritis reumatoide: es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, en la que su primera expresión ocurre en los tejidos sinoviales y es caracterizada por inflamación poli articular simétrica.

Artritis reumatoide seropositiva: artritis reumatoide en el que se encuentra positivo el factor reumatoide (80% de los casos).

Artritis reumatoide seronegativa: artritis reumatoide en la que no se encuentra positivo el factor reumatoide (20% de los casos).

Artritis reumatoide de inicio temprano: pacientes con enfermedad por lo menos de 6 semanas de evolución que pudo haber sido diagnosticado con artritis reumatoide basado en los criterios diagnósticos, incluyendo anticuerpos citrulinados, si se descarta con pruebas serológicas virales negativas.

Artritis reumatoide en remisión: es la ausencia de artritis activa sin elevación de reactantes de fase aguda o descenso de la velocidad de sedimentación menor de 30mm/hr en mujeres y 20mm/hr en hombres, disminución de dolor, fatiga e inflamación y un punteo DAS-28 menor de 2.6, por más de 2 meses consecutivos.

Artritis reumatoide inactiva: ausencia de artritis activa o elevación de reactantes de fase

aguda, en los que se tiene bien documentado el diagnóstico en el pasado en especial por anticuerpos citrulinados y factor reumatoide positivos, o erosiones típicas en la radiografía y en la ausencia de un diagnóstico alternativo.

Sinovitis: inflamación de la membrana sinovial, que puede ser causa de traumatismo, infección, depósito de cristales y depósito de complejos inmunes.

Poliartritis: inflamación (hinchazón, dolor a la presión, enrojecimiento) en cinco o más articulaciones.

Oligoartritis: inflamación de 2 a 4 articulaciones.

Monoartritis: inflamación persistente de una única articulación, frecuentemente de gran tamaño como lo es la cadera, rodilla, hombro, muñeca o tobillo.

Factor reumatoide: anticuerpo dirigido contra otro anticuerpo, IgM, IgG y/o IgA.

7. Referencias bibliográficas

Aletaha , D., Neogi, T., Silman , A., & Funovits, J. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 1580-8.

Aletha, D. (2010). rheumatoid arthritis clasification criteria: an american college/european league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Reum*, 1580-88.

Burmester, G. (2015). Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION a randomised controlled trial. *Ann Rheum*, 207.

Cross, M., & Smith , E. (2014). The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 1316-22.

Felson, D. (2011). American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional defi nition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 404-13.

Firestein, G., Budd, R., Sherine, G., Mdnnes, I., & Odell, J. (2017). *Textbook of Rheumatologu*. España: Elsevier.

- Gómez, A. (2011). Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatología Clínica* , 33-37.
- Gregersen, P., & Wu, D. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 376-81.
- Hinojosa, O. (2016). Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. *Reumatología Clínica*, 1-16.
- Hurd, E. (2000). Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 151-76.
- Kavanaugh, A. (2016). Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*, 64-71.
- Lifshi, R., Halabe, J., & Frati, A. (2008). *El internista, Medicina Interna para Internistas*. México: ART GRAPH.
- Longo, F. K. (2012). *Harrison principios de medicina interna* . México: McGrawHill.

- Makinen, H. (2005). Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*, 1410-13.
- McInnes, I., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2205-19.
- Nam, J., Ramiro, S., & Gaujoux, C. (2014). Efficacy of biological disease-modifying antireumatic drugs: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 516-28.
- Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. (2015). *Ann Rheum Dis*, 208.
- Ramírez, D., Zapata, N., & Rodríguez, A. (2012). Artritis Reumatoide. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*, 602.
- Rander, H., & Neogi, T. (2014). Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 114-23.
- Scher, J., & Abramson, D. (2016). Review: microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*, 35-45.
- Silman, A., & Pearson, J. (2012). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 265-72.

- Singh, J. (2016). American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 1-25.
- Smolen, J. (2016). Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 3-15.
- Smolen, J., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*, 473-88.
- Smolen, J., Aletaha, D., & McInnes, I. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2023-38.
- Smolen, J., Aletaha, D., & Barton, A. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews*, 1-23.
- Thiele, K. (2013). Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1194-99.
- Verschueren, P. (2015). Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum*, 27-34.
- Viatte, S. (2015). Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity,

mortality, and treatment response. *JAMA*, 1645-56.

Wesling, P. (2004). The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum*, 2082-93.

Winthrop, K. (2005). Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*, 2968-74.



7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igsgt.org

