

Artritis Reumatoide: Del siglo XX al año 2019

Dr. Juan Manuel Angulo Solimano

Resumen

La presente revisión, recoge lo que, desde una perspectiva personal, significa los mayores progresos en el conocimiento y manejo de la artritis reumatoide, desde 1976 (fecha de la creación de la Sección Reumatología del HCFAP) hasta la actualidad. Se incorporan las experiencias del equipo de profesionales que lideramos en dicha sección hasta el año 2003 y otras experiencias personales más recientes, publicadas a texto completo en libros y revistas, así como las disponibles sólo en los libros de resúmenes de los congresos peruanos y algunos internacionales de la especialidad.

Se pasa revista a los aspectos epidemiológicos, con énfasis en trabajos nacionales; los factores genéticos, ambientales y epigenéticos que confluyen en la etiopatogenia de la enfermedad, resaltando la participación de los epítopes compartidos HLA-DRB1*1402 y 0404 en pacientes de Lima, la predilección por el sexo femenino en proporciones mayores (6:1) a las informadas en poblaciones anglosajonas, y la influencia del tabaco y la dieta.

Tratándose de una enfermedad de etiología multifactorial, una preocupación mundial, persistente en los profesionales dedicados a su estudio, ha sido la necesidad de elaborar "criterios de clasificación" que permitan uniformizar series de pacientes para evaluar el curso natural y los resultados de las intervenciones terapéuticas. Revisamos, así, los hitos en su desarrollo: los años 1956, 1987 y 2010. Estos hitos han brindado la oportunidad de reconocer la enfermedad en sus manifestaciones iniciales, gracias a lo cual se han movilizado, en cada momento, los mejores recursos para detener o al menos lentificar su heterogénea evolución.

Asimismo, se describen los instrumentos utilizados en la clínica para medir la intensidad de la inflamación, los factores que signan una enfermedad severa, los daños estructurales y la repercusión en la función física de los pacientes, ya que sólo conocemos bien lo de alguna materia cuando podemos mensurarla. El lector puede acceder a esas herramientas desde los *links* insertados en el texto.

Finalmente, revisamos las recomendaciones actuales para el tratamiento de la enfermedad y destacamos tres eras marcadas por el desarrollo de los diversos grupos de Fármacos Modificadores de Curso: la era de los productos sintéticos clásicos, con su exponente más representativo (Metotrexato); la era de los fármacos biológicos (dirigidos contra citocinas, o sus receptores, o contra células); y la era más reciente, representada por nuevos productos sintéticos con blancos intracelulares más específicamente vinculados a la respuesta inmune.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, inflamatoria, crónica que afecta principalmente las articulaciones móviles (en particular las pequeñas de manos y pies). Compromete, inicialmente, a la membrana sinovial y, si no es controlada, destruirá progresivamente, aunque con velocidad variable, a todas las estructuras que conforman la articulación. Con menor frecuencia, el proceso involucra al mesénquima de otros órganos (ojos, pulmones, serosas, vasos sanguíneos, entre otros). La etiología es desconocida, pero participan mecanismos de daño inmunológico. La mayoría de los pacientes presentan autoanticuerpos denominados "factores reumatoides" (FR) y/o

anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP; ACPA, por sus siglas en inglés).

La presencia de ACPA y/o FR en el suero precediendo, por varios años, al inicio de los síntomas y los signos articulares, ha planteado la existencia de una etapa preclínica de la enfermedad y motivado la investigación acerca de qué otros factores contribuyen al desencadenamiento de la etapa clínica con la esperanza de desarrollar estrategias de prevención.

En la segunda mitad del siglo XX —y especialmente en lo que va del presente siglo—, los avances en el campo de la inmunología, biología molecular e imagenología han contribuido al mejor conocimiento de las alteraciones que ocurren al inicio de la enfermedad, así como a precisar las diferencias que existen con otras condiciones articulares inflamatorias crónicas, y a desarrollar medicamentos y estrategias más eficaces para el control de la progresión del deterioro estructural que ocasiona la enfermedad no tratada. La reumatología es, hoy por hoy, una especialidad reconocida por los

profesionales de la salud, cuenta con más expertos y es identificada por una proporción creciente de los pacientes y de la sociedad.

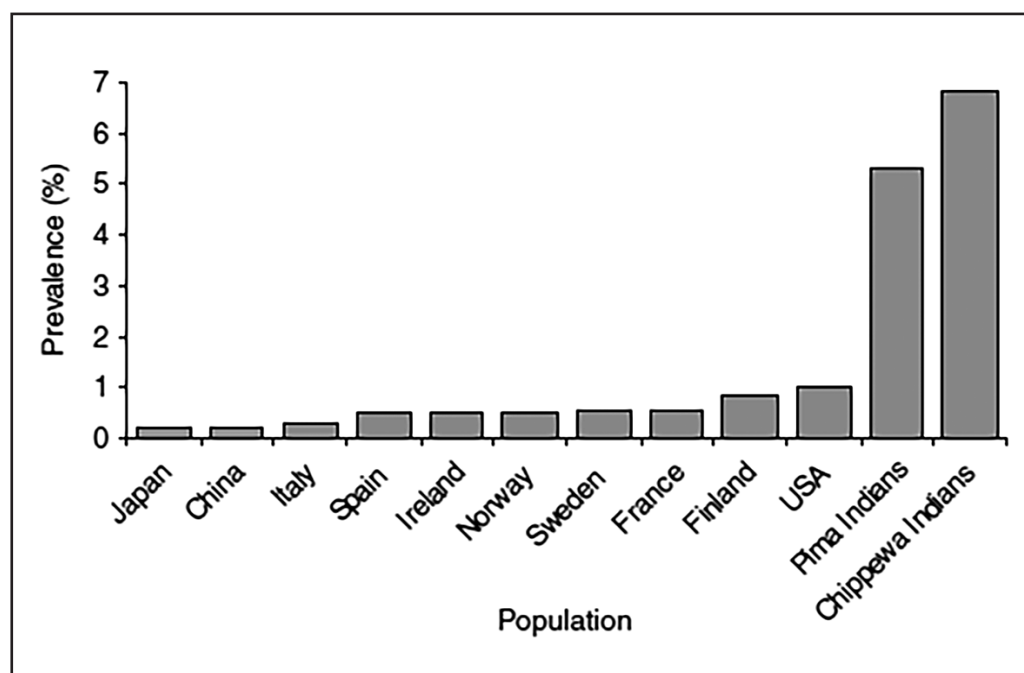
En el presente trabajo haremos una revisión de la entidad y los cambios más notables ocurridos en el periodo de nuestro desempeño profesional en la especialidad.

Algunos datos epidemiológicos

Prevalencia

La prevalencia de la AR, en general, se encuentra entre 0,5%-1% de la población europea y norteamericana; y es mucho mayor en poblaciones nativas de Norteamérica, como la de los indios Pima o Chippewa (entre 5% y 7%). En cambio, en otras poblaciones es considerablemente menor, como en las que habitan regiones rurales de Sudáfrica y Nigeria. También se observa una prevalencia baja en la China y en el Japón. Al respecto, la **figura 1**, tomada de Silman y Pearson, muestra las cifras de algunos países¹.

Figura 1. Prevalencia de artritis reumatoide en diversos países



Fuente: Silman y Pearson.¹

En el Perú, en 1995, un entusiasta grupo de estudiantes del curso de Medicina Interna de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos² estudió las historias clínicas de todos los pacientes (n = 220) que habían acudido a la Sección de Reumatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú (HCFAP), diagnosticados como AR durante el periodo comprendido entre mayo de 1976 (inicio de las atenciones en dicha sección) y junio de 1992. El promedio anual de nuevos casos diagnosticados fue de 13.86 + 4.84.

En 2006, Medina y col.³ estimaron que la prevalencia de AR era de 0,31%, sobre la base de 740 pacientes diagnosticados entre un total de 860,243 personas cubiertas por la Red Asistencial del Hospital Guillermo Almenara (HGA), predominantemente mestizas.

En 2009, Gamboa R y col.⁴ publicaron los resultados de su estudio a partir del modelo COPCORD (por sus siglas en inglés para Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases), introducido por la OMS y validado en América Latina⁵. En esencia, el modelo consiste en una encuesta casa por casa y en la posterior confirmación de casos sospechados mediante anamnesis y examen físico por un especialista. Los autores encuentran que la prevalencia de AR en sujetos mayores de 18 años de edad de la comunidad urbana y urbano-marginal de Tambo Viejo, Cieneguilla (Lima), es de 0,51% (IC95% 0,19-0,82). La comunidad estudiada pertenece al perfil socioeconómico-cultural ubicado en los niveles C y D; el 69% de los pobladores son considerados pobres, 20% de los cuales está en pobreza crítica.

Recientemente, Vega-Hinojosa O y col⁶., utilizando también el modelo COPCORD, encontraron que la prevalencia es mayor en una comunidad urbana que habita en gran altura (Juliaca, en Puno, a 3,824 m.s.n.m.). Ellos identificaron 14 pacientes entre los 1,095 sujetos encuestados; es decir, una prevalencia de 1,27% (IC95 0,61-1,94). La población estudiada estaba compuesta por quechuas (44%), aimaras (5,1%) y mestizos (50,6%).

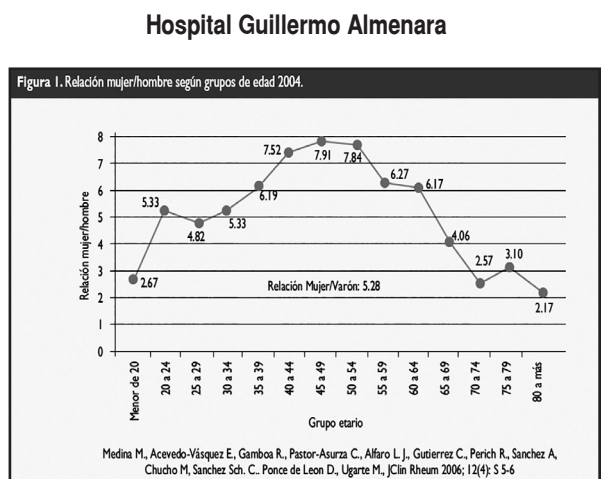
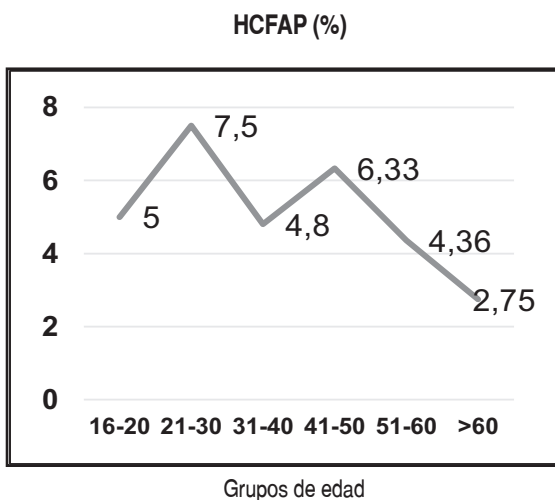
Este resultado es muy cercano al observado en otra comunidad indígena maya-yucateca,⁷ en la que la prevalencia fue de 1,1% (IC95% 0.6-1.7).

Distribución por edad y sexo

En las series de pacientes estudiados en el Perú, se observa que el predominio de la AR en mujeres es mucho más alto que en pacientes anglosajones. En efecto, en la serie de pacientes del HCFAP,² en 1995, se aprecia que la razón F/M es 5:1 (183 mujeres y 37 hombres); en la serie informada por Medina en el HGA,³ es 5.28/1; y en el grupo de pacientes aportados por el Perú a la cohorte de inceptión GLADAR⁸ (Grupo Latino americano de Estudio de Artritis Reumatoide) es 7:1 (57/8).

La distribución por edad en las dos series observadas en Lima se presenta en la **figura 2**. Como puede apreciarse, aproximadamente la mitad de los casos ocurre en personas menores de 50 años; luego de esa edad, la razón F/M declina notablemente.

Figura 2. Edad al inicio. Edad al diagnóstico. Retraso diagnóstico^{2/3}



Se ha informado que la edad de inicio en Latinoamérica es de 44-45 años. El dato procede de la cohorte de inceptión de pacientes creada por GLADAR,⁹ integrada por 1,093 pacientes con AR de menos de un año de evolución aportados por 46 centros de 14 países latinoamericanos, quienes terminaron de ingresar en marzo de 2006.

Asimismo, los autores concluyen que la enfermedad se iniciaría a una edad más temprana que en poblaciones de Norteamérica y Europa. En nuestra opinión, la comparación debe hacerse usando tasas de incidencia específicas de la enfermedad por grupo etario y sexo. Solo de ese modo se podría abolir la influencia de la distinta composición poblacional de América Latina (población más joven) respecto a la población de Norteamérica y Europa. El otro factor determinante es la mayor razón F/M observada consistentemente en cohortes latinoamericanas, pues se sabe que la enfermedad se inicia a edad más temprana en las mujeres.

En lo que se refiere a la edad al momento del diagnóstico, en la serie HCFAP² la edad promedio fue 47.96 + 18.72 años y en la serie de la red hospitalaria del HGA informada por Medina M,³ constituida por 2,740 pacientes, fue de 54.9 + 13.6 años. No obstante, la misma autora,¹⁰ en otra cohorte conformada por 658 pacientes que no usaban terapia biológica, atendidos en el HGA (centro principal de dicha red de atención) entre enero y marzo de 2005, reporta edad al diagnóstico de 44.28 + 12.09 años; y en el análisis de un subgrupo de 300 pacientes del mismo servicio,¹¹ que al momento de diagnosticársele la enfermedad tenían trabajo remunerado, la edad al diagnóstico fue de 41.59 + 14.16 años.

En la cohorte GLADAR⁹ la edad al diagnóstico fue de 46.5 (DS, 14.2) años.

Demora diagnóstica

En la serie estudiada en el HCFAP² (1995) los pacientes llegaban al servicio con enfermedad establecida durante muchos años. El tiempo desde el inicio de síntomas atribuibles a la enfermedad hasta el diagnóstico fue por entonces 5.93 + 5.88 años). Hay que considerar que en muchos casos los pacientes acudían recién cuando el familiar titular (militar) ingresaba a la institución y, por

lo tanto, adquirirían el derecho de atención. Este tiempo expresa la demora del paciente para llegar a ese centro especializado en reumatología, aunque podía tener ya el diagnóstico efectuado en un centro previo de atención.

A diferencia de la serie anterior, la cohorte de inceptión del GLADAR⁹ se construyó en forma prospectiva, mediante la selección de los casos que llegaban en busca de atención con menos de un año, y sin la exigencia de que todos cumplieren los criterios de clasificación de 1987 usados inclusive en esos años (2005-2006). En tal situación, el tiempo entre la primera visita y el diagnóstico en esa cohorte fue de 5.8 + 3.8 meses, lo que indica la demora en efectuarlo.

ETIOPATOGENIA

La artritis reumatoide es una enfermedad multifactorial, en la que factores genéticos interactúan con factores ambientales, lo que da lugar a respuestas del sistema inmune innato y adaptativo, que generan un proceso inflamatorio crónico en la sinovial que, al persistir, destruye cartilago, hueso, cápsula, ligamentos y tendones. Revisaremos los factores genéticos y ambientales y algunos de los intentos por explicar la clara predominancia de la enfermedad en el sexo femenino.

Factores genéticos

La concordancia de AR en hermanos gemelos (mono cigotos) es relativamente baja en la AR en diversos grupos étnicos estudiados.^{12/13/14} En efecto, sólo entre el 9,3% y el 21% de hermanos gemelos idénticos (mono cigotos) de pacientes con AR tiene o desarrollará la enfermedad. La participación genética es, además, sugerida por la observada agregación familiar, sobre todo en los familiares de primer grado.¹⁵

También lo sugiere su mayor prevalencia en determinados grupos raciales, como las poblaciones nativas de Norteamérica (indios Tlingit, Yakima, Pima, Chippewa y Tohono O'odham, o Pimans, de la Comunidad India del Río Gila de Arizona) y más recientemente detectada también en indios nativos de Australia y Nueva Zelanda.¹⁷

La herencia tiene un papel menor en la artritis reumatoide seronegativa.

a. Alelos HLA. Epítoto compartido

El factor de riesgo genético más poderoso y estudiado hasta hoy está constituido por un grupo de alelos ubicados en el complejo mayor de histocompatibilidad (la mayoría en la región HLA DRB1) que comparten la secuencia de aminoácidos RAA (arginina-alanina-alanina) en las posiciones 72 a 74 de la tercera región hipervariable de la cadena DRB1 β , conocida como "epítoto compartido" (EC).¹⁸ La secuencia se ha extendido luego hasta involucrar a las posiciones 70 y 71 de la cadena¹⁹ debido a su papel modulador del riesgo conferido por el segmento 72-74. En tal sentido, las secuencias QRRAA, QKRAA y RRRRAA son consideradas de alto riesgo para desarrollar AR y se asocian con la presencia de títulos altos de ACPA; y se ha señalado que los péptidos citrulinados tienen mayor avidez por la secuencia de aminoácidos antes mencionados, con lo que su presentación a las células T sería más efectiva. Por otro lado, se atribuye un papel protector al alelo HLA-DRB1*1301 (no portador del epítoto compartido) y se postula que disminuye la presentación de antígenos citrulinados y se asocia con disminución de riesgo para AR ACPA-positiva.

Se estima que los alelos que incluyen el epítoto compartido contribuyen con el 15 al 40% del riesgo genético y, en tal sentido, los alelos informados con mayor frecuencia en pacientes con AR son los HLA-DRB1*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0409, *1001, y *1402. La asociación del alelo específico varía según la población estudiada.

En el Perú, los trabajos informados por Castro F y col.²⁰ y Angulo J. y col.,²¹ que estudian pacientes mestizos con AR que se atienden en dos hospitales y un consultorio privado de Lima, encontraron asociación con los alelos HLA-DRB1*1402 en el primer estudio (pacientes de los hospitales HCFAP y HGA) y DRB1*0404 en el segundo estudio (pacientes del hospital HCFAP y de la consulta privada de Angulo J.).

En la **tabla 1** se muestra comparativamente la distribución de los diferentes alelos HLA-DRB1* observada en los pacientes y sus respectivos controles en cada uno de los estudios mencionados en el párrafo anterior.

Tabla 1. Frecuencia de Alelos HLA-DRB1 en pacientes de artritis reumatoide y sujetos control en dos estudios de pacientes en Lima, Perú^{20/21}

Alelo HLA-DRB1*	Castro F y col. (FAP + Almenara)				Angulo J y col. (FAP + Consulta Privada)			
	Pacientes N = 78	Controles N = 65	p	OR (95%IC)	Pacientes N = 52	Controles N = 81	p	OR (95%IC)
0101	5 (6.4%)	3 (4.6%)			6 (12%)	6 (7%)	NS	
0102	2 (2.6%)	2 (3.0%)						
0405	2 (2.6%)	2 (3.0%)			3 (6%)	4 (5%)	NS	
0408	8 (10.3%)	12 (18.5)			ND	ND	ND	
0404	12 (15.4%)	13 (20%)			11 (21%)	4 (5%)	0.009	5.16 (1.55-17.24)
1402	26 (33.3%)	10 (15.4%)	<0.023	RR: 2.74	10 (20%)	14 (17%)	NS	
0401	3 (3.8%)	1 (1.5%)			4 (8%)	0 (0%)	NS	
1001	2 (2.6%)	0 (0.0%)			2 (4%)	1 (1%)	NS	
1303	1 (1.3%)	1 (1.5%)			ND	ND	ND	
1302	2 (2.6%)	7 (10.8%)			ND	ND	ND	
1101	1 (1.3%)	6 (9.2%)			ND	ND	ND	
1103	0	2 (3.0%)			ND	ND		
1104	0	2 (3.0%)						

Para poder efectuar la comparación de los dos estudios, en base a la tabla 2 de la publicación original de Castro F y col. obtuvimos los porcentajes de pacientes positivos para cada alelo. Llama la atención el alto porcentaje de sujetos control del estudio de Castro F. con el alelo HLA-DRB1*0404 (20%) superior al de los pacientes del mismo estudio (15.4%) y muy superior al de los sujetos control del estudio de Angulo J (5%).

La mayor frecuencia del alelo HLA-DRB1*1402 observada en pacientes del estudio de Castro F (33,3%) no pudo confirmarse en el estudio de Angulo J. (20%) a pesar de que la frecuencia de dicho alelo en las poblaciones control de ambos estudios es similar (15,4% y 17%, respectivamente). Ambos estudios se hicieron con pacientes y controles del HCFAP (que constituyen aproximadamente la mitad del total de pacientes en cada uno de los estudios). Adicionalmente, en el primer estudio, la otra mitad, correspondió a pacientes y controles del HGA. La publicación no brinda detalles de la forma en que se seleccionó a los sujetos control, ni cuáles fueron sus características. En el segundo estudio, la otra mitad de pacientes y controles proceden de la consulta privada de Angulo J. y se tuvo especial cuidado de excluir a pacientes y controles con apellidos europeos distintos de los de origen español, así como a familiares de los pacientes para constituir el grupo control.

A pesar de no existir diferencia significativa en la frecuencia del alelo HLA-DRB1*1402 en los sujetos control de ambos estudios, por alguna otra razón (¿epigenética?) la AR se asoció con más frecuencia en la población HLA-DRB1*1402 que concurre al HGA. El alelo HLA-DRB1*1402 es el más común en indios Tlingit de Alaska y otras poblaciones nativas de Norteamérica;^{22/23} así, en un estudio de 32 pacientes y 62 controles, el alelo estuvo presente en 91% de los pacientes, pero también en 80% de los sujetos control ($p=0.20$; OR 2.4) y en cuanto a individuos, el 47% de los pacientes con AR portaban, por lo menos, una copia del alelo, en comparación con el 31% de los sujetos control. En dicha población de indios nativos de Norteamérica no se encontró asociación con HLA-DR1 ni con HLA-DR4. La diferente nomenclatura se debe a que la metodología y técnica de laboratorio empleada en 1994 era también diferente a la utilizada en los estudios peruanos en los años 2000.

Llama la atención que en el estudio de Castro F. no se haya podido demostrar la asociación de artritis reumatoide con la presencia del epítipo compartido. Esta asociación sí se evidenció en el estudio de Angulo J. y coincidió con los resultados de la mayoría

de estudios sobre el tema a escala mundial. Una explicación podría ser el alto porcentaje de sujetos control con al menos una copia del epítipo compartido en el estudio de Castro F. (58%) comparado con el observado en los sujetos control del estudio de Angulo J. (31%). La presencia de al menos una dosis del epítipo compartido en los pacientes de ambos estudios es, sin embargo, muy parecida (66% en el estudio de Castro F. vs 61,5% en el estudio de Angulo). Podría estar influyendo la posible inclusión de familiares entre los controles del primer estudio.

El estudio de Angulo y col. encuentra en cambio asociación de la AR con el alelo HLARRB*0404, presente en el 21% de los pacientes y sólo en el 5% de los sujetos control ($p<0.009$). Este alelo es el que se encuentra presente con mayor frecuencia en algunos estudios efectuados en pacientes de AR en España, Italia y otros países europeos.^{24/25/26}

El estudio de Castro F y col. encontró adicionalmente asociación entre artritis reumatoide y la presencia del alelo TNF α 6. Dicho alelo estuvo presente en 59,5% de los pacientes con AR vs 38,5% de los controles $p < 0.0076$. Todos los pacientes TNF α 6 positivo, excepto uno, fueron también positivos para TNF β 5. El haplotipo TNF α 6- β 5 (constituido por desequilibrio de ligazón) se asocia, independientemente de los alelos HLAB1*, con susceptibilidad a la AR y también ha sido demostrado en otras poblaciones incluyendo las de Irlanda,²⁷ Gran Bretaña,^{28/29} España,³⁰ la India,³¹ e inclusive en la costa noroccidental de Colombia.³²

b. Otros factores genéticos NO HLA

Los estudios del genoma completo han identificado más de 100 locus asociados con AR. En conjunto explican el 5% de las asociaciones genéticas, muestran gran variación interracial e incrementan la probabilidad de padecer AR al doble.

En la **tabla 2**, modificada a partir de la revisión de Deane K et al. se resumen algunas de las otras regiones genéticas asociadas con AR con mayor frecuencia y el posible mecanismo por el que podrían provocar la susceptibilidad.³³

Tabla 2. Factores genéticos NO-HLA asociados con artritis reumatoide³³

Siglas (en Inglés)	Nombre completo	Mecanismo posible
PTPN22 (polimorfismo)	Fosfatasa Proteína Tirosina, tipo No receptor 2	Hiperreactividad celular generalizada, puede alterar interacciones PTPN22 y PAD llevar a Hipercitrulinización.
IL6R	Receptor de IL-6	Incremento de Inflamación por metabolismo anormal de IL-6
TRAF1/C5	Factor 1 asociado al receptor del Factor de Necrosis Tumoral	Incremento de Inflamación
STAT4	Transductor de Señal y Activador de Transcripción 4	Incremento de Inflamación
PADI4	Deiminasa 4 de Peptidil Arginina	Incremento de Inflamación
FCGR	Receptor de Fc gamma	Incremento de la presentación antigénica
CCR6	CD40, Ligando 21 de la Quimioquina CC, Receptor 6 de la Quimioquina CC,	Incremento de la activación celular e inflamación
Cambios en la Metilación del ADN	Incremento de la inflamación por alteración de la transcripción de proteínas. Podrían estar relacionados con actividad de AR establecida y no como desencadenante	

Factores ambientales

Como ya fue mencionado, la concordancia de AR en gemelos mono cigotos es relativamente baja en la AR, alcanzando sólo entre el 9,3% y el 21%. En el caso de mellizos di cigotos, la concordancia es aún menor y alcanza, como máximo, sólo al 4,3%.

Ello significa que se requiere la participación de factores ambientales o epigenéticos para que la enfermedad se manifieste.

Revisaremos los agentes ambientales para los que se cuenta con mayor evidencia respecto a su asociación con la aparición de AR.

a. Exposición al tabaco

Los estudios epidemiológicos efectuados desde 1987 concuerdan en que fumar es un factor de riesgo para desarrollar AR; sin embargo, su papel como desencadenante o agravante/difusor de autoinmunidad no está aún aclarado.

El hábito de fumar duplica el riesgo de padecer AR. Se estima que es responsable del 20 al 30%

del riesgo impuesto por el ambiente. La asociación es más poderosa en pacientes ACPA positivos. La asociación entre el hábito de fumar y la presencia de AR de menos de un año de evolución es aún más frecuente en sujetos portadores de genes HLA-DR que tienen el epítoto compartido.³⁴

El riesgo aditivo de fumar y ser portador del EC no se encontró en sujetos con AR que no tenían ACPA. El hábito de fumar se ha asociado también con la presencia de factor reumatoide, incluso en ausencia de AR.

Uno de los mecanismos propuestos es que fumar favorecería la citrulinación de proteínas. En sujetos que no padecen AR y que fuman se puede demostrar la citrulinación en macrófagos obtenidos por lavado bronco-alveolar y con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades pulmonares inflamatorias. Pero en esas condiciones no se demuestran ACPA en el suero. Las proteínas citrulinadas, en sujetos con predisposición genética, sí estimularían la producción de ACPA. Fumar se asocia, asimismo, con enfermedad periodontal y enfermedad pulmonar; por ende, la inflamación en

dichos tejidos podría estimular la respuesta inmune sistémica.

El tabaco, mediante sus efectos sistémicos, podría también efectuar cambios en el interior de las articulaciones. En efecto, un estudio de familiares de primer grado de pacientes con AR encontró asociación entre el hábito de fumar y sensibilidad e hinchazón articular aun en ausencia de anticuerpos relacionados con AR —¿pre-AR?—. El riesgo fue mayor en fumadores de > 10 paquetes/año y que tenían menos de 50 años de edad.³⁵

Varios estudios señalan que el riesgo es mayor en varones que en mujeres^{36/37} y que habría una relación con la dosis (paquetes/año) o con la duración.^{38/39}

b. Exposición ocupacional al polvo de sílice y polución ambiental

La asociación con la exposición ocupacional a sílice (presente en el polvo de las fundiciones, fábricas de planchas o trabajadores con granito), particularmente en pacientes con AR ACPA positivos, es señalada por múltiples estudios.^{40/41/42}

Es más difícil establecer asociación entre AR con polución ambiental debido a las diferencias en los componentes específicos de la polución y su vinculación con estatus socioeconómico bajo, factor de riesgo para AR propuesto por sí mismo.

c. La dieta

Los pacientes con AR suelen buscar consejo sobre el tipo de alimentación que deben consumir. Muchos de ellos refieren conductas alimentarias basadas en sus propias creencias y lecturas, usualmente sin sustento científico.

La **tabla 3** resume las principales observaciones y algunas evidencias del papel de la dieta en la artritis reumatoide.

Tabla 3. Factores dietéticos. Posible implicancia en el desarrollo de artritis reumatoide en sujetos susceptibles^{43/44 /45 /46 /47/48 /49 /50/51}

	Incrementaría la Inflamación	Disminuiría la Inflamación
Patrones Alimentarios	Tipo "Occidental"	Tipo Mediterráneo
• Carbohidratos	Azúcar y Carbohidratos refinados (Obesidad) ^{45/46}	Peso normal
• Grasas	Saturadas, predominio de Ácidos Grasos Omega-6	Poli-insaturadas, Ácidos Grasos Omega-3. ^{47/48/49} (Contenidos en el aceite de pescado y de oliva extra-virgen)
• Fuente de Proteínas	Carnes Rojas	Pescado ^{49/50/51} Pocas carnes rojas Granos enteros ⁴⁴
• Fibras	Pobre	Verduras, Frutas ⁴⁴
• Antioxidantes	Pobre	

Un estudio reciente, particularmente interesante, encontró que los suplementos de ácidos grasos omega-3 en los familiares de primer grado de pacientes con AR disminuía el riesgo futuro de presentar FR o ACPA y que, aparentemente, el papel protector era mayor en sujetos que tenían por lo menos una dosis del epítipo compartido.⁵² Otro estudio en la misma línea de investigación señala que el menor consumo de omega-3 se asocia con la presencia de ACPA en una población de riesgo para desarrollar AR en el futuro.⁵³

Los mecanismos planteados para el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega 3 eicosapentaenoicos (EPA) y docosahexaenoico (DHA) son que inhiben parcialmente la quimiotaxis leucocitaria, la expresión de moléculas de adhesión leucocito-endotelio y la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Además, los EPA dan origen a eicosanoides de menor potencia biológica que los producidos a partir del ácido araquidónico. Tanto EPA como DHA generan mediadores antiinflamatorios **resolvinas, protectinas y maresinas**.⁴⁵

Respecto a la obesidad, un estudio poblacional, prospectivo de casos y controles, al comparar 557 sujetos que luego desarrollaron AR con 1,671 controles encontró que la obesidad general y la obesidad abdominal (definida por el perímetro abdominal) se asociaron independientemente con un ligero incremento de riesgo para el desarrollo ulterior de AR. La razón de momios (IC95%) fue de 1.13 (1.00 - 1.28) por cada 5 kg/m² y 1.02 (1.01, 1.04) por cm, respectivamente. También se encontró asociación con obesidad (IMC > 30) comparados IMC <25, siendo la razón 1.45 (1.07 - 1.95). La asociación fue más notable en los varones, especialmente en aquellos con obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm) con incremento del riesgo de 2 a 3 veces.⁵⁴

Una revisión sistemática de la literatura sobre el tema muestra que los pacientes obesos con AR logran la remisión con menor frecuencia que los que tienen peso normal o no son obesos. Razón de momios (IC95%) = 0.57 (0.45 - 0.72) y mayores indicadores de actividad inflamatoria.⁵⁵

El tejido adiposo segrega diversas adipocinas, entre ellas PEDF y quimerina, que activan células de origen mielóide y contribuyen a la inflamación. Las intervenciones dietéticas han mostrado que logran reducir los niveles de quimerina y expresión de IL-6 y MCP-1.

Se plantea también que el mecanismo de la asociación entre obesidad y desarrollo de AR podría ser mediado por alteraciones en la microbiota.⁵⁶

En el sentido inverso, los pacientes con AR establecida pueden alterar su composición corporal debido a la respuesta inflamatoria y a menor actividad física; la masa muscular puede disminuir y producirse, en cambio, un incremento de la grasa central. Este efecto se evidencia en los pacientes que reciben corticoterapia prolongada. El índice de masa corporal es el menos apropiado para evaluar el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en AR. Un índice de masa corporal normal o ligeramente elevado podría deberse a AR severa y activa que ocasiona aumento de grasa y disminución de la masa muscular y, por ambos factores, conferir un alto riesgo de mortalidad por causa cardiovascular. En el otro extremo, un paciente con IMC

normal y AR bien controlada tendría el menor riesgo de muerte por causa cardiovascular.⁵⁷

En una revisión sistemática de estudios prospectivos en humanos acerca de los efectos de la “dieta mediterránea” en el manejo y prevención de artritis reumatoide se encuentran cuatro estudios que reúnen los criterios de selección. En dos de ellos se informa de mejoría del dolor en una escala visual análoga ($p < 0.05$) y mejoría en la capacidad funcional utilizando el puntaje HAQ ($p < 0.05$). Sólo un estudio informó sobre mejoría del índice de actividad DAS 28 ($p < 0.05$). Se concluye que la evidencia es aún insuficiente para soportar recomendaciones generalizadas sobre prevención mediante dieta mediterránea.⁵⁸

Por su parte, la relación de la vitamina D con artritis reumatoide es compleja, pero es claro que su deficiencia puede incrementar el riesgo de osteoporosis, una característica de la enfermedad.⁵⁹

Aunque algunos estudios han señalado que el consumo de alcohol en dosis moderadas (definida como 1 a 2 tragos al día) tendría un papel protector para el desarrollo de AR con o sin autoanticuerpos,^{60/61} otros no coinciden con estos hallazgos.⁶²

Cabe añadir que hay pocos estudios acerca del papel del uso de estatinas.

Diversos polifenoles —entre ellos la cúrcuma y el resveratrol— tienen algunos efectos antiinflamatorios demostrados *in vitro* y en modelos animales, y ameritarían ensayos clínicos para demostrar si tienen efecto complementario en el manejo de la AR.⁶³

De un modo general, en lo que respecta a factores dietéticos, la evidencia es aún insuficiente, hecho enfatizado por algunos autores, quienes señalan la falta de reproductibilidad y la debilidad estadística de la mayoría de estudios.⁶⁴

Finalmente, es preciso resaltar que varios factores ambientales y genéticos pueden sumar y potenciar sus riesgos. Por ejemplo, el tabaco y los malos hábitos alimentarios pueden incrementar el riesgo de desarrollar AR clínica en sujetos que ya tienen autoanticuerpos⁶⁵ y más aún si tienen el epítipo compartido o familiares de primer grado con AR.

Epigenética

Es el fenómeno que estudia cómo el ambiente puede regular la expresión genética sin alterar la secuencia del genoma. El fenómeno es tema de revisiones recientes^{66/67/68} y explica, en parte, la brecha que existe entre la conocida predisposición genética y la baja concordancia en la ocurrencia de la enfermedad en pares de gemelos mono cigotos antes señalada.

Ya hemos mencionado la interrelación entre el hábito de fumar y el incremento de riesgo de desarrollar la enfermedad en sujetos portadores de genes HLA-DRβ1 que poseen el epítoto compartido y que desarrollan anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Predominio de la artritis reumatoide en el sexo femenino

Como se ha señalado en la sección epidemiología, todas las series coinciden en que la AR (al igual que otras enfermedades autoinmunes) afecta con mayor frecuencia a las mujeres, sobre todo en edad fértil. Por lo tanto, es de sumo interés revisar las interrelaciones entre la enfermedad y las diversas situaciones hormonales por las que atraviesan las mujeres durante las etapas de su vida.

La enfermedad suele experimentar mejoría en dos terceras partes de las gestantes y hasta remisión en el 25% de ellas durante el tercer trimestre de este periodo, incluso con menor medicación; sin embargo, la mejoría no ocurre en todas ellas.^{69/70}

La probabilidad de experimentar mejoría o remisión durante el tercer trimestre es menor en pacientes que están recibiendo corticoides durante el primer trimestre y las que tienen ACPA positivo.⁷¹

Se ha señalado como posible mecanismo de la mejoría en el tercer trimestre al incremento de cortisol, norepinefrina y 1,25 dihidroxivitamina D, hormonas que inhiben la producción de TNF alfa y de IL-12.⁷²

Con mucha frecuencia la enfermedad se exacerba durante el puerperio. Incluso, la tasa de incidencia de AR es mayor entre los tres meses y los dos años que siguen a un parto, incluyendo el periodo de lactancia.^{73/74}

El mecanismo no es claro y el hecho se relaciona con cambios hormonales como la elevación de prolactina (hormona que estimula la autoinmunidad al inhibir la eliminación selectiva de linfocitos B autorreactivos). De hecho, existe asociación entre hiperprolactinemia y AR y el riesgo de desarrollar AR es mayor en mujeres que están lactando luego de su primer parto.^{75/76}

Sin embargo, paradójicamente, otros autores han encontrado en la lactancia un efecto protector para desarrollar AR.⁷⁷

Aunque la fuente más conocida de prolactina es el lóbulo anterior de la hipófisis, también puede ser secretada por macrófagos, células B, células NK, células T, timocitos y mononucleares de sangre periférica. El gen de la prolactina está ubicado en el cromosoma 6, cercano a la región HLA. Un estudio encontró desequilibrio de ligazón con los genes HLA asociados con AR y se halló un polimorfismo PRÑ-1149 G/T asociado con AR en caucásicos. Estudios previos encontraron niveles elevados de prolactina en AR, aunque no se confirmó en otros.

Otra hipótesis que tiene asidero en estudios de casos y controles es que la AR podría desarrollarse en mujeres que, no siendo portadoras del epítoto compartido HLA-DRB1, lo adquieren luego del embarazo, a través de las células que recibe del feto durante la gestación, fenómeno conocido como micro-quimerismo.⁷⁸

Otros factores involucrados por diversos estudios son: menopausia temprana,^{79/80/81} síndrome de ovario poliquístico y preeclampsia.^{82/83/84}

Se señala también que el uso de terapia de reemplazo hormonal y los anticonceptivos orales usados por largo tiempo (> 7 años) tendrían papel protector.^{85/86/87} Una hipótesis indica que las pacientes con AR tienen una deficiencia relativa o acción disminuida de estrógenos y otras hormonas adrenales. Tal deficiencia se minimizaría durante la gestación y volvería a acentuarse luego del parto. En la misma línea, el uso de anticonceptivos en familiares de primer grado de pacientes con AR se ha asociado con menores tasas de desarrollo de AR FR positivo.⁸⁸ El mecanismo no es claro; se ha planteado que el uso de hormonas exógenas conduciría a disminuir las hormonas endógenas y así reduciría el riesgo.

La fertilidad se encontró disminuida casi en la mitad de las pacientes con AR; el tiempo de demora en embarazarse mayor a doce meses estuvo asociado con edad mayor, mayor actividad inflamatoria, nuliparidad, uso de AINEs y de prednisona a dosis mayores de 7.5 mg/día.⁸⁹

Finalmente, hay estudios contradictorios respecto al papel que cumple la multiparidad.

EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La heterogeneidad, la pobre caracterización clínica de las etapas iniciales y la ausencia de manifestaciones patognomónicas —tanto clínicas como de laboratorio y de histopatología de la AR— condujeron, desde la segunda mitad del siglo XX, a la necesidad de consensuar criterios de clasificación que permitieran uniformizar las series de pacientes por estudiar, tanto en su evolución natural, como en la evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas.

La evolución de los criterios de clasificación ha ido reflejando la cada vez mejor descripción clínica de la enfermedad y las diferencias con otras afecciones articulares inflamatorias generalizadas. Así, se ha ido mejorando la especificidad de los criterios (con la consecuente reducción de la extensa lista de exclusiones que acompañaba a los criterios originales) y su sensibilidad, sobre todo para la detección precoz de la enfermedad, al punto de convertirlos, en la práctica, en criterios de utilidad diagnóstica. Pese a los adelantos logrados, aún no se ha podido incluir en los criterios los factores genéticos y ambientales que participan en la patogenia de la enfermedad. En las siguientes líneas haremos una revisión sucinta de la evolución de los criterios hasta llegar a los que están en uso actualmente, establecidos en 2010, por consenso entre el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea de Asociaciones de Reumatología.

Criterios de 1956 propuestos por un comité de la entonces American Rheumatism Association (ARA)

Ropes M. y col.,⁹⁰ con un grupo de médicos “particularmente interesados en las enfermedades reumáticas”, propusieron y analizaron el valor diagnóstico de un listado de manifestaciones que, en su opinión, eran “características” de sus pacientes con AR,

así como las encontradas en un estudio epidemiológico efectuado en un poblado de los Estados Unidos. De este modo, seleccionaron once criterios y establecieron tres categorías de diagnóstico de acuerdo con el número de criterios que cumplía cada paciente y el tiempo que los presentaba (**Definida**: 5 criterios durante 6 semanas; **Probable**: 3 criterios durante 4 semanas y **Posible**: 2 criterios modificados durante 3 semanas). Elaboraron, asimismo, un listado de 19 exclusiones (**Apéndice 1**).

Los criterios fueron validados por médicos de diferentes centros de Estados Unidos y Canadá con datos de un total de 332 pacientes y controles correspondientes.

Revisión de los criterios ARA 1958

El mismo Ropes M.⁹¹ lideró un grupo de estudiosos que se propuso diseñar criterios más específicos y más simples. Así pues, decidieron introducir una categoría más estricta, conformada por los pacientes que reunieran siete de los once criterios, a la que denominaron **artritis reumatoide clásica**. Unificaron, además, el requisito de duración de los síntomas articulares a seis semanas y precisaron que los síntomas deben estar presentes continuamente; que para la determinación del factor reumatoide es válido cualquier método que demuestre que no es positivo en más del 5% de sujetos normales, en dos laboratorios. Añadieron como exclusión la agammaglobulinemia y se eliminó la presencia de células LE de la lista de exclusiones.

Revisión de los criterios ARA 1987

Un nuevo comité, esta vez liderado por Arnett FC,⁹² efectuó un análisis prospectivo y computarizado de 262 pacientes con artritis reumatoide contemporáneos y consecutivos, suministrados por 41 reumatólogos, comparándolos con un grupo control de 262 pacientes con otras enfermedades reumáticas generalizadas. Se debía aportar casos con AR establecida y casos con diagnóstico reciente, aunque ello no garantizaba que el inicio de la enfermedad fuese reciente.

Los criterios de 1987 precisan, en esencia, que la duración de la rigidez matutina debe ser igual o mayor a una hora. Se definen también áreas articulares con énfasis en el compromiso de las articulaciones metacarpo-falángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y muñecas, y se insiste en destacar la característica de la simetría del compromiso articular. Se elimina la lista de exclusiones,

pero se recomienda tener especial cuidado con la posibilidad de lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la polimialgia reumática y el síndrome de Sjögren primario con artritis. Por entonces las Espondiloartritis estaban ya más caracterizadas como asociadas al HLA-B27 y se contaba con criterios propios para su diagnóstico; asimismo, la identificación de los microcristales en el líquido sinovial permitía un diagnóstico más fácil y certero de las artropatías como la Gota y la Enfermedad por Pirofosfato de Calcio.

El resultado es más parecido a las categorías Definida y Clásica de los antiguos criterios. Se elimina la categoría Probable y se sugiere usar términos como monoartritis/oligoartritis indiferenciada para calificar a los pacientes que no reúnen los criterios propuestos para AR. A su vez, se toma conciencia de que, en la práctica, los procedimientos invasivos, como las biopsias de tejido sinovial y de los nódulos, así como el análisis del líquido sinovial, se efectúan con muy poca frecuencia y por eso se eliminan como criterios.

Para establecer el diagnóstico de AR, el paciente debía reunir por lo menos cuatro de los 7 criterios seleccionados y definidos.

Se introduce la conveniencia de distinguir entre la artritis reumatoide seropositiva de la seronegativa sobre la base de la presencia/ausencia del factor reumatoide. Los criterios adoptados mostraron una Sensibilidad de 91-94% y una Especificidad de 89%, comparados con el grupo control de pacientes con enfermedades reumáticas distintas de artritis reumatoide (**Apéndice 2**).

Criterios de clasificación ACR-EULAR 2010

El mejor entendimiento de la patogenia de la enfermedad —células y citoquinas que promueven inflamación y la persistencia de la inflamación que ocasiona la destrucción articular— condujo al advenimiento de nuevos fármacos con blancos terapéuticos específicos, así como al uso más intenso de fármacos clásicos como Metotrexato y al convencimiento de la necesidad de intervenir precozmente para evitar o detener la destrucción de los diversos componentes de las articulaciones. Lograr la remisión se tornó en un desenlace más frecuente que en el pasado y hacerlo en la forma más precoz posible generó la necesidad de efectuar el diagnóstico al inicio de la enfermedad.

Con tal propósito, en 2007 se constituyó un grupo de trabajo integrado por expertos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) la Liga Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) con la tarea de revisar nuevamente los criterios, con especial énfasis en las **características de la enfermedad en sus inicios**, en lugar de en sus particularidades cuando ya está establecida. El descubrimiento de los ACPA como marcadores que predicen la enfermedad agresiva y que incluso suelen preceder en años al inicio de la enfermedad permitió su incorporación como un nuevo criterio. Así pues, el proceso de desarrollo de los nuevos criterios constó de tres fases:

a. Primera fase:⁹³ análisis de 8 cohortes (7 de Europa y 1 de Norteamérica) conformadas por pacientes con sinovitis indiferenciada de inicio reciente

Permitió identificar las características de la enfermedad que persuadieron a los expertos a iniciar terapia con Metotrexato en el transcurso del año siguiente al ingreso a la cohorte. Se definió así la contribución relativa de cada variable. El peso relativo (PR) mayor fue adjudicado a la positividad de los ACPA y/o FR a alto título (PR: 3.9) o a bajo título (PR: 2.2), seguido por la sensibilidad a la presión de manos (PR 1.8) y títulos altos de los reactantes de fase aguda (PR: 1.7). La hinchazón objetiva de las muñecas, articulaciones MCFs, e IFPs tuvo un PR intermedio (PR 1.6 -1.5) y el menor PR se adjudicó a los reactantes de fase aguda a títulos bajos.

b. Segunda fase:⁹⁴ decisiones basadas en consensos

Efectuada en Chicago, en 2009. Se agruparon los factores individuales en dominios y se analizaron, mediante un programa computarizado, los pesos de todas las combinaciones posibles de los pares de factores individuales que condujeron a la decisión de iniciar MTX. Se evaluaron los casos de pacientes con diferentes estadios de evolución de la AR.

c. Tercera fase: consolidación de las fases I y II

En un primer paso se estableció un consenso de expertos para fijar un punto de corte que pudiera clasificar a un paciente como AR y que fuese repetitivo. Los expertos debían responder, luego del análisis de cada caso, a dos preguntas:

1. ¿Estaría indicado en este paciente iniciar MTX u otro DMARD por la preocupación de que desarrolle AR persistente o erosiva?
2. ¿Sería el paciente apropiado para ingresar a un ensayo clínico con un DMARD?
Este punto de corte fue verificado mediante la aplicación del nuevo sistema de puntuación a los datos colectados por tres cohortes adicionales no usadas en la fase I: una de Francia, una de Noruega y otra de Holanda.

Como resultado final de todo el proceso se definieron cuatro grandes dominios y se estableció un método de puntaje para cada uno de ellos:

1. Síntomas articulares
2. Autoanticuerpos: FR y ACPA
3. Reactantes de fase aguda: PCR y velocidad de sedimentación
4. Duración de los síntomas articulares

Los criterios establecidos son aplicables a pacientes que se presenten con **HINCHAZÓN DE AL MENOS UNA ARTICULACIÓN DURANTE EL EXAMEN**

FÍSICO (excepto las interfalángicas distales, la primera metatarso-falángica y la trapezo-metacarpiana) **y que no sea explicable por otra enfermedad como LES, artritis psoriásica o gota, entre otras.**

Si un caso tiene erosiones a los rayos X, típicas de AR y tiene historia previa compatible con AR, se considera que tiene AR aun cuando no cumpla con los nuevos criterios. Los pacientes con enfermedad de larga data no requieren tener articulaciones activamente hinchadas al momento del examen para ser diagnosticados como AR. Los criterios son válidos también si se cumplieron antes (aplicación retrospectiva).

Asimismo, se establecieron árboles de algoritmos. Cabe precisar que se consideran grandes articulaciones a los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos; y pequeñas articulaciones, a las MCFs, IFPs, IF de los pulgares, muñecas y desde la segunda hasta la quinta MTF.

La **tabla 4** muestra los criterios finales, agrupados en cuatro dominios, con el puntaje asignado a cada una de las variables que comprenden. **EL DIAGNÓSTICO SE ESTABLECE CUANDO EL PACIENTE COMPLETA 6 PUNTOS.**

Tabla 4. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010⁹⁵

Dominio	Categoría	Puntaje
Compromiso Articular * (0-5 puntos)	• 1 articulación grande	0
	• 2 a 10 articulaciones grandes	1
	• 1 a 3 articulaciones pequeñas (no grandes)	2
	• 4 a 10 articulaciones pequeñas (no grandes)	3
	• Más de 10 articulaciones (incluyendo al menos una pequeña)	5
Anticuerpos (0-3 puntos)	• Factor Reumatoide y ACPA negativos	0
	• Factor Reumatoide o ACPA positivos a título bajo (< 3 veces el valor superior normal)	2
	• Factor Reumatoide o ACPA positivos a título alto (> 3 veces el valor superior normal)	3
Reactantes de Fase Aguda (0-3 puntos)	• Proteína C Reactiva y Velocidad de Sedimentación negativos	0
	• Proteína C Reactiva o Velocidad de Sedimentación positivas	1
Duración**	• Menor de 6 semanas	0
	• Mayor de 6 semanas	1

Tabla traducida y modificada.

* Compromiso articular se refiere a hinchazón o sensibilidad en cualquier articulación que podría confirmarse por imágenes.

** La duración se establece según la duración de síntomas o signos de sinovitis en las articulaciones clínicamente comprometidas al momento de la evaluación, independientemente del estado de tratamiento.

Para el diagnóstico de artritis reumatoide la suma debe ser 6 puntos o más.

Diferencias clave entre los Criterios ARA 1987 y los Criterios ACR/EULAR 2010

1. **No se consideran los cambios radiográficos** pues no suelen estar presentes en etapas tempranas, que son las más susceptibles de respuesta a intervenciones terapéuticas.
2. **Se incorporan los ACPAs** como criterio alternativo y complementario al factor reumatoide. Además, los títulos altos (más de tres veces el valor normal superior) de tales marcadores incrementan su peso específico en el sistema de puntuación.
3. Se incluyen los **reactantes de fase aguda**: velocidad de sedimentación y/o la proteína C reactiva
4. No se incluyeron **la simetría, la rigidez matutina, ni los nódulos**. No tenían valor predictivo positivo ni peso suficiente
5. **Se expande la posibilidad de efectuar el diagnóstico con tiempo de enfermedad menor a 6 semanas.**

Han transcurrido casi nueve años desde la publicación y puesta en uso de los criterios ACR/EULAR 2010, los cuales se están utilizando en la práctica diaria y en los ensayos clínicos. Con base en publicaciones de estudios sobre su comportamiento en pacientes con enfermedad de inicio reciente (menos de un año) o muy reciente (menos de 16 semanas), se puede concluir lo siguiente:

1. **La sensibilidad de los criterios ACR/EULAR 2010 es mayor que la de los criterios ACR 1987 para detectar AR de inicio reciente:** se han utilizado diferentes "estándares de oro" para definir AR, entre ellos:
 - a) la opinión de expertos luego de un tiempo variable de seguimiento;
 - b) la decisión de iniciar Metotrexato u otros DMARDs típicamente usados en el manejo de la AR; y
 - c) la presencia o aparición de erosiones características de AR en un tiempo de evolución determinado.

La magnitud de la diferencia en sensibilidad ha sido estimada como ligera⁹⁶ o hasta de 15% a 20%.^{97/98/99} Un estudio de incidencia de AR en la población de Norfolk,

UK97 mostró que la aplicación de los criterios ACR/EULAR 2010 detectó casos de AR más precozmente que los criterios ACR 1987, aunque la incidencia acumulada a los cinco años fue la misma.

2. **La especificidad de los criterios ACR/EULAR 2010 es menor que la de los criterios ACR 1987 para definir AR bajo los mismos estándares:** aun cuando la menor especificidad es señalada tan leve (4%) en algunos informes,¹⁰⁰ el porcentaje de pacientes que podría ser calificado erróneamente como AR con los criterios de 2010 podría llegar hasta el 50%, según el mismo informe antes citado¹⁰⁰ y otro estudio con una cohorte que incluyó pacientes con mayor tiempo de enfermedad.¹⁰¹ **La menor especificidad de los criterios AR 2010 es motivo de preocupación** puesto que puede incluir pacientes que realmente no tienen AR. El hecho podría explicarse, en parte al menos, por el empleo de la decisión de usar Metotrexato para calificar a los pacientes como portadores de AR, sabiendo que también puede usarse en otras formas de artritis. De ese modo, el sobrediagnóstico puede conducir al uso innecesario de terapia farmacológica intensa, incluyendo el uso de agentes biológicos.¹⁰² **Completar los criterios AR 2010 no necesariamente indica persistencia de la artritis.** Así, en un estudio de seguimiento durante dos años de una serie de 256 pacientes que completaron criterios AR 2010, 36 pacientes (**14,1%**) **tuvieron un curso autolimitado (sin DMARDs)**. Los factores basales que los diferenciaron de los pacientes que sí tuvieron curso persistente fueron el ser ACPA negativos (11,1% vs. 65,0%, $p < 0.001$), no haber fumado nunca (52,8% vs. 74,5%, $p = 0.01$), tener articulaciones hinchadas menos tiempo (median = 47.5 vs. 66.0 días, $p = 0.002$ y tener menor puntaje AR 2010 (median = 6.0 vs. 7.0, $p < 0.001$). En suma, son pacientes que no ameritan DMARDs ni participar en ensayos clínicos.¹⁰³ Adicionalmente, la capacidad de los nuevos criterios para identificar pacientes que evolucionarán a enfermedad erosiva es baja, posiblemente debido al efecto del tratamiento intensivo.⁹⁶

Cabe recordar que, con los nuevos criterios, las exclusiones que deben tenerse en cuenta con mayor frecuencia, al inicio y durante el seguimiento, son el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica, la polimialgia reumática y el síndrome de Sjögren que cursa con artritis.

3. **Se ha demostrado que existe discordancia entre los criterios AR 2010 y los de 1987:** al estudiar retrospectivamente una cohorte de 811 pacientes con artritis temprana en Francia (Cohorte ESPOIR) entre 2002 y 2005, al inicio 579 (71,4%) cumplieron criterios 1987 y 649 (79%) hubiesen cumplido los criterios 2010. Al inicio hubo discordancia para 168 pacientes: 115 cumplían sólo criterios 2010 y 53 sólo los criterios 1987. Los criterios 2010 fallaron en identificar pacientes con **artritis simétrica seronegativa con pocas articulaciones comprometidas**.¹⁰⁴ En fecha muy reciente, un estudio con dos años de seguimiento muestra que la **AR seronegativa**, cuando reúne criterios ACR/EULAR 2010, tiene curso similar a la seropositiva en términos de respuesta de actividad inflamatoria y deterioro radiográfico. Por tanto, no es una condición más leve y responde más lentamente a las estrategias y recursos actuales.¹⁰⁵

Es interesante remarcar que las características histopatológicas iniciales de la membrana sinovial obtenida de pacientes con menos de un año de síntomas y que cumplen los criterios ACR/EULAR 2010 son similares a las de los pacientes que cumplen los criterios ACR 1987. Tampoco se puede diferenciar en ese estadio entre los pacientes con AR seropositiva de los que son AR seronegativa¹⁰⁶ ni establecer pronóstico de persistencia o curso erosivo. Por ello, no se recomienda el uso rutinario del examen de membrana sinovial en el diagnóstico o pronóstico de la AR.

4. **Intentos de mejorar el desempeño de los criterios ACR/EULAR 2010 mediante el añadido de estudios por imágenes**

- a. **Resonancia magnética:** añadir el número de articulaciones inflamadas detectadas por este método no mejoró el rendimiento de los criterios.¹⁰⁷
- b. **Ultrasonido-power doppler:** se ha demostrado que detectar sinovitis en las muñecas en pacientes que no tienen erosiones ni ACPA podría añadir valor diagnóstico a los criterios ACR/EULAR 2010.¹⁰⁸
- c. **Erosiones típicas de AR como criterio único es un evento raro:** en una cohorte de pacientes con artritis de menos de 16 semanas, 120/289 (41,5%) completaron los criterios 2010. Quince pacientes del total (5,2%) presentaban **EROSIONES TÍPICAS DE AR COMO ÚNICO CRITERIO** al inicio. Y entre

118 pacientes con seguimiento radiográfico de dos años, 6,8% completaron los criterios AR 2010 y de ellos solo un paciente tuvo el EROSIONES TÍPICAS de AR como único criterio. De modo similar, la estricta aplicación de los criterios¹⁰⁹ ACR/EULAR 2010, usando o no la NUEVA DEFINICIÓN EULAR DE ENFERMEDAD EROSIVA,¹¹⁰ a una cohorte de 310 pacientes con artritis de muy reciente comienzo (**VErA**) —promedio de enfermedad 4.2 meses—, conformada en Francia, **mejoró, discreta pero no significativamente**, el desempeño de los criterios ACR 1987 para definir AR sobre la base de dos estándares de oro: presencia de enfermedad erosiva a dos años de seguimiento o diagnóstico de AR por un experto a 6 años de evolución.¹¹¹

d. **La gammagrafía ósea podría ser de ayuda adicional a los criterios ACR/EULAR 2010**, sobre todo cuando el puntaje no llega a 6. Adicionalmente se postula que podría ayudar en pacientes que no son elegibles para aplicar dichos criterios por no tener siquiera una articulación inflamada.¹¹²

Finalmente, un grupo de investigadores buscó la respuesta a qué sucede si, en lugar de 6 puntos, bajamos la exigencia a 5 puntos en el sistema planteado por el equipo de investigadores que desarrolló los criterios ACR/EULAR 2010.¹¹³

Los autores efectuaron el análisis de una cohorte de pacientes con artritis indiferenciada de menos de un año de evolución en Rotterdam. De 557 pacientes incluidos por tener al menos una articulación inflamada al ingreso a la cohorte, 253 pacientes (45%) fueron clasificados como caso (usuarios de MTX). Con el punto de corte de 6 puntos, la sensibilidad y la especificidad fueron de 61 y 76% respectivamente. Al rebajar la exigencia a 5 puntos la sensibilidad ganó 15%, pero la especificidad perdió 8%. Entre los pacientes que tenían puntajes entre 0 y 5, 98 /328 (30%) fueron clasificados como casos (usuarios de MTX).

Clinimetría

Al ser la AR una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la capacidad funcional global de la persona y que, si no es controlada, altera la estructura normal de las articulaciones, desde mediados del siglo XX se hizo evidente la necesidad de desarrollar y validar instrumentos clínicos que midan el curso de la enfermedad en diferentes momentos. Al disponerse de recursos farmacológicos más

eficaces para el control de la enfermedad, la necesidad de tales instrumentos de medición fue más imperiosa, ya no solo para medir la evolución del proceso en cada individuo en la práctica clínica, sino para mensurar el beneficio de cada intervención terapéutica y poder efectuar comparaciones en los ensayos clínicos. Revisaremos las principales medidas utilizadas en la actualidad, así como la evolución del concepto de remisión de la enfermedad (enfermedad inactiva)

a. Instrumentos de medición de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide

Las primeras herramientas tomaban en cuenta la cantidad y tamaño de articulaciones sensibles a la presión. Al respecto, el **Índice de Ritchie**¹¹⁴ fue publicado en 1968 y utilizado durante muchos años. Ulteriormente se hizo evidente la necesidad de contar con herramientas que no sólo descansaran en una variable, y paulatinamente se fue desarrollando el puntaje de actividad de la enfermedad (**DAS**, por sus siglas en inglés), que añadía al índice de Ritchie el conteo de 44 articulaciones hinchadas, el valor de la velocidad de sedimentación y la apreciación de la salud general del paciente medida en una escala visual análoga (EVA).¹¹⁵ Posteriormente, y para facilitar la aplicación del instrumento **en ensayos clínicos**, surgió la propuesta de reducir el número de articulaciones por evaluar; para este fin, se validó el **DAS28**¹¹⁶ que sólo evalúa 28 articulaciones (10 MCFs, 10 IFPs de manos, 2 muñecas, 2 codos, 2 hombros y 2 rodillas). Posteriormente se diseñó un DAS que reemplaza la velocidad de sedimentación por la proteína C reactiva.

Aun cuando el empleo de dichas herramientas se ha hecho muy común en los ensayos y se preconiza para empleo en la práctica clínica, desde la óptica de muchos reumatólogos clínicos, entre los que me incluyo, no es recomendable para la cuidadosa evaluación de nuestros pacientes puesto que no toma en cuenta (e indirectamente invita a no evaluarlas) articulaciones frecuentemente comprometidas por la enfermedad como son los tobillos, los tarsos, los pies y las caderas.

La variación para el puntaje DAS es de 0 a 10 y para el DAS-28, de 0 a 9.4. El cálculo requería la aplicación de una fórmula complicada, obstáculo que se solucionó con un software que está disponible para uso en la web, sin costo alguno: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>

El empleo de ese calculador permite categorizar, automáticamente, el nivel de actividad de la enfermedad en cuatro categorías: muy activa, moderada, leve o en remisión, de acuerdo con puntos de corte preestablecidos. Esta clasificación puede ser utilizada como uno de los criterios en la elección del esquema terapéutico por elegir en cada paciente.

Posteriormente, Smolen JS. y col.¹¹⁷ plantea un índice de actividad de enfermedad simplificado (SDAI, por sus siglas en inglés) basado en la suma numérica (omite así la fórmula o la necesidad de contar con conexión a internet) de 5 parámetros de desenlace: articulaciones sensibles (0-28), articulaciones hinchadas (0-28), evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (EVA 0-10cm), evaluación global de actividad de la enfermedad por el profesional de la salud (EVA 0-10 cm) y el nivel de la PCR (VN < 1 mg/dl) con un tope de 10mg/dl. El puntaje de máxima actividad del instrumento es 86 (28+28+10+10+10). Se hace más fácil su aplicación en la clínica, pero no supera el inconveniente ya señalado de tomar en cuenta sólo 28 articulaciones.

Con el ánimo de hacer asequible la herramienta a lugares de atención en que no se disponga de laboratorio,¹¹⁸ se introduce una versión eminentemente clínica para evaluar la actividad de la enfermedad: el **índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI)**, por sus siglas en inglés. La variación de valores, por tanto, es de 0 a 76.

Otra línea de interés ha sido desarrollar herramientas de evaluación de actividad que pueda ejecutar el paciente: índices de actividad por el paciente (PAS, PAS-II y RAPID3 por sus siglas en inglés) propuestos por Wolfe F y col.,¹¹⁹ que integran la evaluación del dolor efectuada por el paciente en una EVA, la evaluación global efectuada también por el paciente en una EVA y el resultado de la aplicación del cuestionario de salud (HAQ) para el PAS I, la versión II del HAQ para el PAS II y el cuestionario multidimensional de evaluación de salud, que veremos a propósito de la revisión de herramientas para evaluar la capacidad funcional. Todos ellos están disponibles en la web: <http://www.arthritis-research.org/research/pas>. La variación de los puntajes para PAS y PAS II es de 0 a 10. Finalmente, existen otros índices diseñados exclusivamente para estudios epidemiológicos o de uso menos difundido a los que los interesados pueden acceder en una extensa revisión publicada.¹²⁰

Personalmente encontramos de mucha ayuda el empleo de un esquema corporal que señala las articulaciones. Así, mediante una leyenda al pie, se puede indicar con números los hallazgos del examen físico articular; por ejemplo: 1 = dolor a la presión, 2 = dolor al movimiento, 3 = hinchazón blanda (consistencia de líquido, membrana sinovial o cápsula), 4 = hinchazón dura (consistencia osteocartilaginosa), 5 = aumento de temperatura local, 6 = efusión sinovial, 7 = disminución de movimiento (que puede complementarse con la estimación de los ángulos alcanzados), 8 = desviaciones axiales y 9 = anquilosis. En nuestra práctica, marcamos con rojo los cambios que indican inflamación. De ese modo se facilita el registro de los datos y se dispone de una forma rápida visual de evaluar la evolución de cada caso (Apéndice 3). Lo utilizamos desde hace más de 40 años en el HCFAP y hasta la fecha en la práctica privada.

b. Medición del avance del deterioro estructural utilizando radiografía planar

La radiografía planar es la herramienta aceptada para la evaluación, a través del tiempo, del deterioro anatómico que causa la inflamación articular persistente que caracteriza a la AR. La cuantificación de este desenlace es considerado obligado por las autoridades regulatorias para calificar a un fármaco como modificador de curso de la enfermedad

(DMARD, por sus siglas en inglés), cuando se demuestra que el grupo de pacientes que recibe la intervención no se deteriora o se deteriora a menor velocidad que el grupo de sujetos control que no recibe el mismo fármaco.

En 1985, Sharp J.T.¹²¹ propuso su método para cuantificar el deterioro estructural causado por la AR. La propuesta incluía el conteo de 17 articulaciones para contar erosiones y 18 áreas para contar disminución del espacio (pinzamiento). Los dos métodos más utilizados son el de Sharp JT modificado por van der Heijde D^{122/123/124} y el de Larsen modificado por Rau R. y Herborn G.¹²⁵ El primero evalúa la presencia de erosiones y “pinzamientos” (disminución del espacio entre los huesos que traduce el adelgazamiento o desaparición del cartilago hialino que cubre la superficie articular de los huesos que conforman la articulación) en ambas manos y ambos pies; es el más sensible para detectar cambios a lo largo del tiempo, pero tiene la desventaja de que consume bastante tiempo. El método de Larsen resulta más apropiado para trabajar con muchos casos.

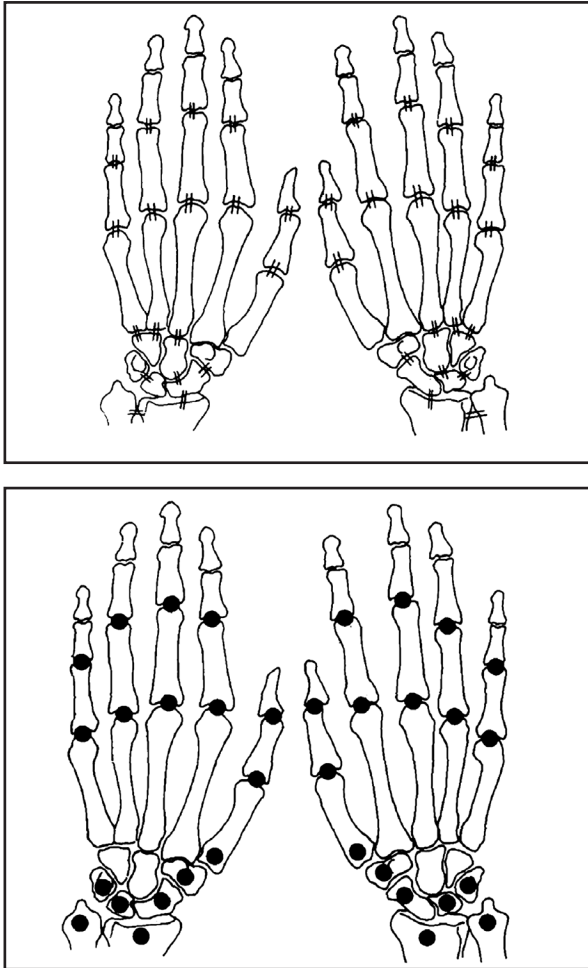
En la tabla 5 se resumen las características principales de ambos métodos. La tabla es modificada de la publicación de la doctora Vargas Guerrero y el doctor Pineda C., quienes realizaron una detallada revisión del tema y proporcionan información sobre las características diferenciales de métodos adicionales.

Tabla 5. Comparación de dos métodos de evaluación de daño estructural articular¹²⁶

Método	Articulaciones evaluadas (erosiones)	N	Puntaje de erosiones por localización	Articulaciones evaluadas (pinzamiento)	N	Puntaje de pinzamientos por localización	Puntaje total
Sharp/ van der Heijde	Manos		Manos: 0 a 5	Manos:		0 a 4	0 - 448
	MCF	10	5=colapso óseo	MCF	10	0= normal	
	IFP:	8		IFP	8	1= focal o dudosa	
	IF pulgar	2		CMC (3º a 5º)	6	2= < 50%	
	CMC (1a):	2		Trapezo- trapezoides,	2	3= > 50% o subluxación	
	Radios:	2		Escafoides- semilunar	2	4= anquilosis ósea o luxación completa	
	Cúbitos:	2		Radio carpianas	2		
	Trapezo- trapezoides:	2	Sub Total			Sub Total	
	Escafoides	2	0 a 160			Manos: 0 a 120	
	Semilunares	2				Pies: 0 a 48	
Pies		Pies: 0 a 10	Pies:				
MTF	10	Sub Total	MTF	10			
IF	2	0 a 120	IF	2			
Articulaciones evaluadas globalmente		Puntaje para cada localización		Puntaje total			
Larsen/Rau/ Herbon	Manos:		0= normal			0 - 160	
	MCF	10	1= inflamación de tejidos blandos o pinzamiento u osteoporosis subcondral				
	IFP	8	2= erosiones con Destrucción Superficie Articular menor				
	IF pulgares	2	3= Destrucción Superficie Articular 26-50%				
	Carpos	2	4= Destrucción Superficie Articular 51-75%				
	Pies:		5= Destrucción Superficie Articular > 75%				
MTF	10						

La **figura 3** muestra un esquema de las regiones que se evalúan para indicar la presencia y severidad de erosiones y disminución de espacio articular (es decir adelgazamiento del cartílago hialino).

Figura 3. Esquema de las regiones de la mano que se evalúan para erosiones (líneas paralelas) y disminución del espacio articular (círculos negros)



c. Instrumentos de medición de la capacidad funcional del paciente con artritis reumatoide

En nuestro medio, Glave C y col.¹²⁷ en 1986, comparan el sistema de evaluación más utilizado por entonces, (diseñado por Steinbroker) con un cuestionario elaborado en la Sección Reumatología del HCFAP con base en el índice de Lee. Steinbroker consideraba sólo cuatro clases funcionales que iban de la “capacidad normal” (Clase funcional I), hasta la discapacidad total, “paciente en silla de ruedas” (Clase IV). La calificación de las respuestas

al cuestionario, HCFAP daba lugar a una escala continua de 0 hasta 40 puntos. Dicho trabajo, pionero en nuestro medio, evaluó el desempeño de ambos cuestionarios en 50 pacientes con AR. Como era de esperarse, cada clase funcional del cuestionario de Steinbroker correspondió a un amplio rango de valores del cuestionario HCFAP, especialmente en los pacientes calificados como Clase II. El cuestionario permitía, además, revelar grados de discapacidad mensurables en el grupo de pacientes que hubiesen sido calificados como función normal.

Con el paso de los años, y sobre la base del mismo objetivo —evaluar con mayor detalle la discapacidad funcional para poder evaluar el curso de la enfermedad y su respuesta a diferentes intervenciones terapéuticas—, el estándar de oro usado en pacientes con AR es el cuestionario de evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés) en su dimensión capacidad física diseñado por Fries J.F. en Stanford y publicado en 1980.¹²⁸ Desde entonces, y con algunas modificaciones, la herramienta ha sido traducida a diferentes idiomas y validada en diversas poblaciones y es una de las mediciones de desenlace más utilizada en el estudio de la historia natural de la enfermedad, en ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria. Es de fácil aplicación y puede ser llenada por el paciente alfabeto, o ayudado por un familiar o recepcionista en pocos minutos en la sala de espera de la consulta.

Se trata de un cuestionario con preguntas divididas en nueve dominios que exploran la capacidad de las personas para ejecutar actividades personales de la vida diaria: 1) Vestido y arreglo, 2) Incorporarse desde sentado, 3) Alimentación, 4) Caminar, 5) Higiene corporal, 6) Alcanzar objetos, 7) Asir objetos con las manos, 8) Tareas de la casa y fuera de ella y 9) Vida sexual. Cada uno de esos dominios se explora mediante una a tres preguntas referidas a la capacidad del explorado de realizarlas en los siete días previos a la evaluación. Cada pregunta tiene cuatro respuestas posibles respecto a la pregunta general **¿Puede Ud.?** Las respuestas y los puntajes posibles son: a) “sin dificultad” = 0 puntos; “con ligera dificultad” = 1 punto; “con mucha dificultad” = 2 puntos; y “no puedo” = 3 puntos. El puntaje final se obtiene efectuando el promedio simple de los resultados parciales correspondientes a cada dominio; la variación va de “0” = no incapacidad, hasta “3” incapacidad total.

Con perseverante dedicación al tema, Glave C. y col.¹²⁹ tradujeron el cuestionario HAQ al español y lo validaron en 55 pacientes atendidos en el mismo hospital. En el mismo año, Glave C.¹³⁰ lideró un grupo de trabajo integrado por reumatólogos que laboraban en tres instituciones representativas de la especialidad en el país, sedes docentes de Posgrado de la Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (HCFAP, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens y Hospital Nacional General Dos de Mayo). El grupo estandarizó el HAQ-P y lo validó en un grupo de pacientes que recibían atención en los tres hospitales antes señalados, pertenecientes a estratos socioeconómicos diversos. El documento final, con ligeras modificaciones, figura como **(Apéndice 4)**.

Compromiso extraarticular de la artritis reumatoide

Los pacientes con artritis reumatoide tienen, con elevada frecuencia, alguna forma de compromiso de otros órganos o sistemas distintos al aparato locomotor. El compromiso puede ser silente clínicamente o dar lugar a síntomas o signos y, en algunos casos, comprometer la vida.

Los factores de riesgo para compromiso extraarticular implicados con mayor frecuencia son los siguientes:

1. Sexo masculino;
2. Ser portador de alelos HLA DRB1 con el epítipo compartido de sensibilidad a AR;
3. Serología positiva para factor reumatoide (FR), anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) o anticuerpos antinucleares (ANA);
4. Tabaquismo;
- 5 Duración de la enfermedad; y
6. Fármacos empleados en el tratamiento de la AR.

Además de dichos factores, la frecuencia con que se informa determinado compromiso depende de la población sujeta al estudio: pacientes de la comunidad o los que acuden a centros de atención y, en este caso, del nivel del centro de atención: consultorio privado, centro primario, intermedio o altamente especializado (de referencia); del tiempo de enfermedad y del tiempo que dura el seguimiento de los pacientes. También influyen el método del estudio: retrospectivo con

revisión de historias exclusivamente, observación en un periodo corto (tres meses a un año) complementado o no con revisión de historias o si es un estudio de cohorte prospectivo.

En general, los estudios de necropsia suelen encontrar frecuencias más elevadas que los estudios de biopsia, estudios funcionales o por imágenes y estos, a su vez, permiten detectar más casos que los estudios que se basan sólo en cuadros clínicos manifiestos. Incluso en los estudios con clínica manifiesta son trascendentes las definiciones empleadas para catalogar el compromiso como presente o ausente y finalmente influye también la forma en que se agrupan las manifestaciones para el informe; por ejemplo, pleuritis es informada en algunas publicaciones bajo el rubro compromiso de serosas, mientras que, en otras, bajo el rubro compromiso pleuro-pulmonar. Algo similar ocurre con la escleritis, que puede ser informada aisladamente, dentro del compromiso ocular o como manifestación de vasculitis.

La **tabla 6** muestra las manifestaciones encontradas con mayor frecuencia, distribuidas por órganos o sistemas comprometidos.

Tabla 6. Compromiso extraarticular en artritis reumatoide

Compromiso	Ejemplos
Nódulos	De localización subcutánea y otras localizaciones
Vasculitis	Cutánea, Mononeuritis múltiple, visceral
Hematológico	Anemia por inflamación crónica, trombocitosis
Oftálmico	Sjögren, epiescleritis, escleritis, cataratas sub-capsulares por corticoides- , otras
Pulmonar	Pleural, intersticial difuso o nodular, obstructivo
Cardiovascular	Pericardio, miocardio, valvular, coronario, vasos del encéfalo y otros lechos vasculares
Seroso	Pleuritis, pericarditis
Neurológico	Periférico y central, por mecanismos compresivos, por vasculitis o por fármacos
Digestivo	Por fármacos, vasculitis, amiloidosis
Tiroides	Tiroiditis autoinmune
Auditivo	Hipoacusia
Sistémico	Amiloidosis
Bazo	Síndrome de Felty

En el Perú, el tema ha sido estudiado e informado por varios autores^{132/133/134/135/136/137/138/139/140/141/142/143/144} y, aunque por las variables antes señaladas no es posible hacer comparaciones precisas con la frecuencia informada en series extranjeras, se puede colegir que las más frecuentes son la anemia normocítica normocrómica, el compromiso ocular, pulmonar, cardíaco y los nódulos reumatoides —en fases avanzadas de la enfermedad—. En cambio, se informa con mucha menor frecuencia la amiloidosis secundaria y la vasculitis reumatoide. En la **tabla 7** se reseñan los principales estudios informados en el país sobre el tema.

Tabla 7. Compromiso extraarticular en AR. Estudios en el Perú¹³¹

Autor principal	Pacientes (n)	Objetivo	Ciudad/Institución
Robles E ¹³²	100	Prevalencia de diversas manifestaciones	Lima HGA
Rojo A ¹³³	172	Prevalencia de diversas manifestaciones	Lima HGA
Martínez M. ¹³⁴	36	Prevalencia de diversas manifestaciones	Tarapoto ESSALUD
Mamani M ¹³⁵	105	Prevalencia de diversas manifestaciones	Lima HCFAP
Mamani M ¹³⁶	66*	Prevalencia de diversas manifestaciones	Lima HCFAP
Velarde G ¹³⁷	72	Pericarditis	Lima HCFAP
Drago J ¹³⁸	ND	Pericarditis	Lima HCH
Maruenda J ¹³⁹	113	Compromiso Pulmonar	Lima HCH
Castro F ¹⁴⁰	39	Compromiso Ocular	Lima HCFAP
Villacorta R ¹⁴¹	32	Compromiso Cardíaco	Trujillo MINSA
Cucho M ¹⁴²	65	Prevalencia de Amiloidosis	Lima HGA
Ponce de León D ¹⁴³ Gamboa R ¹⁴⁴	676	Prevalencia de TBC Incidencia de TBC	Lima HGA

Para una descripción más prolija del compromiso extraarticular, referimos al lector a la revisión efectuada por el autor de la presente revisión.¹³¹

Tratamiento

La Liga Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) publica recomendaciones para el manejo de la AR, basadas en la evidencia que brindan los

ensayos clínicos y adoptadas por consenso.¹⁴⁵ Estas se actualizan periódicamente (cada tres años) tomando en cuenta los constantes avances y resultados de ensayos clínicos con nuevos DMARDs. La última revisión fue efectuada por 50 miembros (incluyendo reumatólogos, otros profesionales de la salud y pacientes) durante el año 2016 y publicada en 2017. Actualmente, son la principal referencia mundial de la que se desprenden las recomendaciones que detallaremos luego. La traducción al español es nuestra, así como la reagrupación y adaptación de acuerdo con nuestro proceder y las limitaciones que tenemos en el ejercicio de la práctica de la especialidad en la ciudad de Lima. En paralelo, iremos señalando las experiencias presentadas sucesivamente en los congresos nacionales de la especialidad de quienes integramos la Sección de Reumatología del HCFAP, desde sus inicios hasta el año 2003.

Para facilitar la comprensión de la evolución del uso de los diversos fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad comenzamos presentando su clasificación actual.

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide. Clasificación actual

De un modo general se puede decir que existen: A) **fármacos modificadores de síntomas** (mejor explicados a nuestros pacientes como “calmantes”), que comprenden fundamentalmente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona y deflazacort), cuyo uso debe ser en las dosis mínimas efectivas y por tiempos breves; y B) **fármacos modificadores de curso**

de enfermedad, conocidos como DMARDs, por sus siglas en inglés (mejor explicados a nuestros pacientes como “frenos de la enfermedad”). La **tabla 8** muestra la clasificación actual de los DMARDs, versión modificada por nosotros de la inicialmente propuesta por Smolen JS y col.¹⁴⁶

Tabla 8. Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARDs) empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide¹⁴⁶

Sintéticos		Biológicos (bDMARDs)	
Clásicos (scDMARDs)	Con blanco intracelular definido <i>a priori</i> (stDMARDs)	Anticuerpos monoclonales	Moléculas de fusión
Metotrexato (MTX) Leflunomida (LEF) Sulfasalazina(SFZ) OH-Cloroquina (OH-CLO) Otros	Tofacitinib (TOFA) Baricitinib (BARI) Otros en desarrollo	<u>Anti-TNF</u> Infliximab (INF) Adalimumab (ADA) Certolizumab- Pegol (CER-PEGOL) Golimumab (GOL) <u>Anti Receptor de IL-6</u> Tocilizumab (TOCI) <u>Anti CD20 (Células B)</u> Rituximab (RITU) Otros	<u>Anti-TNF</u> Etanercept (ETA) <u>Anti co-estimulador de Células T</u> Abatacept (ABA)

Tabla adaptada. Las siglas ubicadas entre paréntesis serán utilizadas en el resto del texto. En el rubro otros, cabe destacar al biosimilar de Infliximab, ya aprobado por la FDA y la EMA.

Se puede afirmar que en el desarrollo de los DMARDs para el manejo de la AR existen tres eras bien marcadas:

- *La primera era* comprende a los DMARDs sintéticos clásicos (en la **tabla 8** y en adelante citados como scDMARDs), cuyo empleo se inicia con las sales de oro de uso IM a fines de la segunda década del siglo XX y se extiende hasta nuestros días con los fármacos que figuran en la tabla.
- *La segunda era* corresponde a la introducción de los productos biológicos para uso en AR, iniciada con Infliximab (de uso EV) en 1998 con el ensayo clínico liderado por Maini R.N.¹⁴⁷ y el desarrollo ulterior de otros anti-TNFs de uso subcutáneo, así como los dirigidos contra otras citoquinas implicadas en la patogenia de la enfermedad, o contra linfocitos B, todos ellos citados en adelante como bDMARDs.
- Finalmente está *la tercera era*, que comprende a DMARDs sintéticos, desarrollados con blancos terapéuticos intracelulares bien definidos, de mayor especificidad por las cascadas vinculadas a la respuesta inmune, denominados en adelante stDMARDs. Los dos primeros productos de este grupo, aprobados por las agencias reguladoras, inhiben a las JAK quinasas y son tofacitinib y

baricitinib. Para un informe detallado del primero y los informes preliminares del segundo, se refiere al lector a una extensa revisión del tema, desarrollada por el autor y publicada en la Revista Peruana de Reumatología en 2014.¹⁴⁸

El Servicio de Reumatología del HCFAP constituyó un centro de avanzada de la especialidad desde su creación en 1976. El hospital, por sus características de ser un centro de atención de todos los niveles, cubría la demanda de una población cautiva que contaba con los mejores recursos de la época y nos brindó el lugar propicio para prestar atención y seguir la evolución por tiempo prolongado de los pacientes con AR que acudían regularmente a nuestra atención. Fueron pioneras las publicaciones y presentaciones en congresos nacionales de la especialidad acerca de nuestras experiencias con el empleo de animalarios¹⁴⁹ y D-penicilamina.¹⁵⁰

Igualmente, y en estudio colaborativo con el Servicio de Reumatología del HERM y del Hospital de la Universidad Nacional de San Agustín, informamos la primera experiencia nacional con el empleo de Metotrexato (MTX) en 34 pacientes que habían fallado a otros scDMARDs.¹⁵¹ La experiencia con el uso de

MTX en el HCFAP se incrementó para 1988, con 44 pacientes de AR establecida que habían fracasado por lo menos a un scDMARD distinto usado previamente,¹⁵² con lo cual se ratificó nuestra observación de la ausencia de remisión con las tóxicas dosis de 2.5 a 15 mg/semanales (usadas por entonces), pero con un logro de mejoría en 32 pacientes (72%) a los 6 meses. Sin embargo, notábamos la pérdida de eficacia al cabo de los dos años, tiempo en el que solo siete pacientes (15.9%) mostraban algún grado de mejoría. Informamos también el caso de una mujer con AR establecida que en la semana 60 de tratamiento con MTX por vía oral, a la dosis de 5 mg/semana, presentó un cuadro clínico y radiológico de neumonitis intersticial bilateral febril, acompañado de anemia (Hb 7 gr%) que no respondía a antibióticos pero que tuvo respuesta dramática a las 24 horas de instalarse terapia con metilprednisolona a la dosis de 2mg/kg de peso.¹⁵³

En 1996 informamos los resultados de la evolución a largo plazo (diez años) de una cohorte retrospectiva de pacientes con AR de menos de dos años de iniciada (entonces el tiempo para considerarla “temprana” o de reciente inicio) atendidos en el servicio, con los recursos de la época.¹⁵⁶ Realmente, los resultados eran poco alentadores, tal como se puede apreciar en la **tabla 9**.

En esa época (pacientes que iniciaron tratamiento entre los años 1971 y 1984) los recursos farmacológicos eran escasos y mucho más riesgosos que los actuales; a menudo motivaban rechazo o discontinuación por parte de los pacientes. El uso de MTX lo iniciamos en 1986, con dosis ahora consideradas subóptimas, no existían los biológicos y, por tanto, nos veíamos obligados a usar glucocorticoides en forma sostenida; la remisión era excepcional. Por otro lado, la densitometría clínica estaba surgiendo recién y el único fármaco para tratamiento de la osteoporosis era la calcitonina (hoy discontinuada), lo que explica la alta tasa de fracturas atribuibles a osteoporosis (10.6%) en un tiempo relativamente corto de seguimiento.

Tabla 9. Artritis reumatoide temprana HCFAP. Evolución a diez años de 66 pacientes. Cohorte julio 1971 - junio 1984 (seguimiento hasta 1981-1994)¹⁵⁶

Desenlace	N = 66	100 %
Fallecidos ¹	5	7.6
Incapacidad IV ²	5	7.6
Incapacidad III ¹	17	25.8
Fracturas osteoporótica	7	10.6
Fibrosis pulmonar	3	4.6
Vasculitis visceral	2	3.0
Artroplastia de cadera ²	4	6.0
Artroplastia indicada	3	4.6
Total con desenlace serio	40	60%
Vivían, capacidad funcional I/II	26	40%

¹ 2/5 FALLECIDOS en Incapacidad III.

² 4/5 Mejoraron tras artroplastia de cadera.

La incapacidad de acuerdo a las clases de Steinbroker.

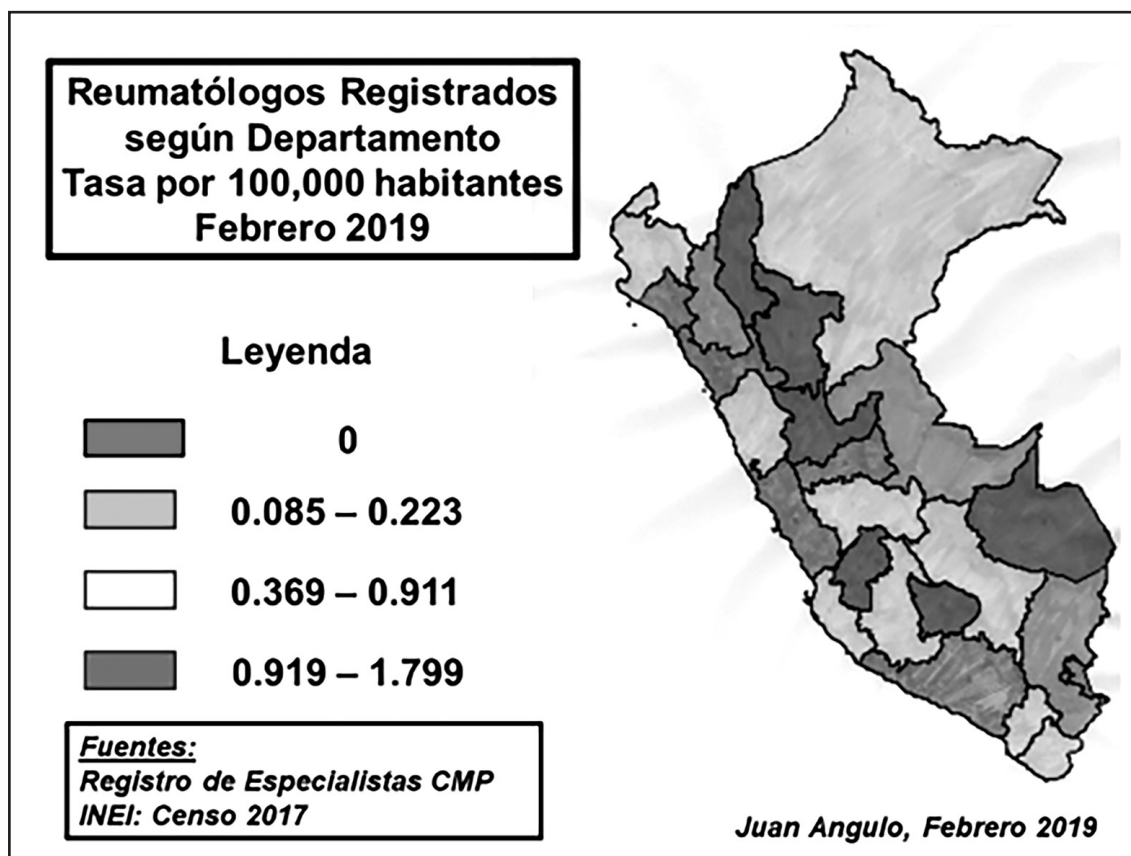
Antes en 1988, habíamos informado los resultados comparativos de la eficacia observada al año y a los dos años de tratamiento con los scDMARDs utilizados en esa época.¹⁵⁴ Concluimos, en ese estudio retrospectivo, que las sales de oro parenterales (empleadas en 77 pacientes) y la D-Penicilamina (46 pacientes) eran los dos fármacos que alcanzaban el mayor porcentaje de remisiones, pero que, al cabo de los dos años, no alcanzaba ni al 15% de los pacientes tratados. El Metotrexato (44 pacientes) a las dosis utilizadas (iguales o inferiores a 15 mg) no era capaz de inducir remisión y la persistencia en antimaláricos (28 pacientes) era la más baja de los cuatro scDMARDs utilizados.

Con certeza absoluta, el tratamiento de la AR ha mejorado sustancialmente a través del tiempo. Lamentablemente no tenemos informes nacionales sobre el desenlace a largo plazo de cohortes de pacientes atendidos en lo que va del presente siglo, con los avances que enumeramos a continuación y que, con seguridad, han contribuido al progreso y mejores resultados:

1. El desarrollo de la reumatología como nueva especialidad de la medicina interna y el reconocimiento de las competencias que el reumatólogo tiene para tratar una enfermedad crónica

articular y sistémica. El número de reumatólogos certificados actualmente en el país se acerca a los 300, en comparación con menos de una decena en la década de 1970 (**figura 4**). Lamentablemente, todavía existen departamentos que no cuentan con ningún reumatólogo. Tal es el caso de Amazonas, San Martín, Huánuco, Huancavelica, Apurímac y Madre de Dios. Solamente Lambayeque, La Libertad, Lima, Arequipa y Pasco cuentan con 0.9 a 1.7 reumatólogos por 100,000 habitantes (Fuente: Registro de Especialistas del Colegio Médico del Perú; <https://www.cmp.org.pe/conoce-a-tu-medico/>).

Figura 4. Distribución de reumatólogos en el Perú. Tasa por 100,000 habitantes según departamentos, febrero de 2019



Fuente: <https://www.cmp.org.pe/conoce-a-tu-medico/>

2. El mejor conocimiento de la fisiopatología del proceso inflamatorio que conduce al daño estructural que ocasiona la enfermedad.
3. El desarrollo cada vez más perfecto de criterios de clasificación, convertidos en la práctica en criterios de diagnóstico de la enfermedad en sus fases más tempranas.
4. La construcción de herramientas que permiten cuantificar la magnitud y severidad del proceso inflamatorio, los factores que conllevan un mal pronóstico, el impacto sobre la capacidad funcional del paciente y el deterioro estructural.
5. El desarrollo de nuevos fármacos (Leflunomida, bDMARDs y tDMARDs), más eficaces y en general más seguros, así como el aprendizaje del manejo óptimo del Metotrexato (ahora utilizado en dosis de 15 a 25 mg/semanales, vías de administración oral o subcutánea), los glucocorticoides y los nuevos antiinflamatorios.
6. La confirmación de la antigua observación: la intervención precoz minimiza el daño, aunada al desarrollo de nuevas estrategias, como el seguimiento estrecho en busca del objetivo REMISIÓN.
7. La definición más estricta de lo que significa REMISIÓN. Existen diversas definiciones de remisión; la más exigente es la definición categórica propuesta por un comité ACR/EULAR y que consiste en la casi ausencia de síntomas y signos de enfermedad activa y la normalización de la proteína C reactiva. La definición fue propuesta para ser aplicada en ensayos clínicos, pero adolece de dos defectos: a) emplea una medida subjetiva que es la valoración por parte del paciente de la apreciación global de actividad (criterio difícil de entender por los pacientes); y b) no incluye la evaluación de las caderas, los tobillos y los pies. Por ello, en la práctica clínica usamos la definición modificada que aparece en la **tabla 10**.
8. El claro conocimiento del perfil de seguridad de los fármacos empleados que ha permitido definir las medidas de prevención/detección de los posibles eventos adversos.
9. El reconocimiento y la disponibilidad de nuevos recursos para la detección y tratamiento de

las comorbilidades y su manejo (infecciones: pautas para vacunación previa; osteoporosis: densitometría, antirresortivos y anabólicos; eventos cardiovasculares: selección de AINEs, estatinas).

Tabla 10. Definición categórica de remisión en pacientes con artritis reumatoide¹⁵⁵

Parámetro	Rango	Puntaje esperado
Número de articulaciones sensibles	0 - 44	Los tres parámetros deben ser iguales o menores a 1
Número de articulaciones hinchadas	0 - 44	
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0 - X	

Tabla adaptada por el autor. Se excluye la valoración de actividad de enfermedad por el paciente pues la experiencia nos ha enseñado que el paciente no puede distinguir claramente entre las molestias ocasionadas por inflamación o por daño estructural.

No podemos dejar de mencionar que, lamentablemente, a pesar de todos los avances enumerados líneas arriba, la remisión, con la definición planteada, no se alcanza en la mayoría de casos; más aún, una vez alcanzada, sólo se sostiene en el tiempo en la mitad de los pacientes que la lograron en un punto. Ello es más cierto cuando la enfermedad ya tiene un tiempo de establecida y no ha recibido tratamiento. Por ello, las guías mencionan el criterio de "baja actividad inflamatoria" como meta más realista y proponen distintos puntos de corte o definiciones alternas (de poco valor para el uso diario) en los diferentes índices de evaluación de actividad de la enfermedad descritos en la sección Clinimetría.

Peor aún, muchos de los recursos arriba enumerados, incluyendo la accesibilidad al cuidado por un reumatólogo y los nuevos fármacos bDMARDs y tDMARDs que, por su elevado costo, no están al alcance de la mayoría de los pacientes en el país (y otros lugares del mundo), lo cual profundiza las inequidades en la atención de salud de nuestra población afectada por la enfermedad. Esta observación fue prontamente reconocida por nuestro servicio y motivó el informe correspondiente.¹⁵⁶

Principios básicos del tratamiento de la artritis reumatoide

a. Educación del paciente y familiares más cercanos

La(s) primera(s) consulta(s) es de máxima trascendencia; de la información que en ella brinde el reumatólogo a su paciente, de acuerdo a su nivel de educación formal, dependerá la adherencia a las medidas terapéuticas que se le indiquen. El contenido mínimo de esa instrucción debe comprender las posibles causas que han ocasionado la enfermedad; un esquema explicándole la estructura de una articulación móvil normal; el peligro de daño irreversible, deformaciones e invalidez que encierra la enfermedad no tratada; las diferencias entre enfermedad activa y enfermedad en remisión; los recursos farmacológicos y no farmacológicos para combatir la enfermedad; la necesidad de los controles clínicos y de laboratorio mínimos para evaluar la actividad de la enfermedad y los posibles eventos adversos; y el papel de los profesionales de la salud (médicos de otras especialidades, terapeutas físicos, terapeutas ocupacionales, psicólogos, trabajadores sociales) que pudiesen ser requeridos en el curso de la enfermedad.

Es de particular importancia aclarar la diferencia que existe entre las dosis de Metotrexato empleadas para el tratamiento de la AR comparadas con las empleadas en el manejo de enfermedades neoplásicas; esta es una causa frecuente de temor en los pacientes cuando reciben la prescripción y luego leen los insertos sin esta aclaración. Por otro lado, es el momento de aconsejar al paciente acerca de la conveniencia de contar con un seguro de salud; de mantener o adaptar su ocupación, trabajo y rol social; de darle consejos sobre sexualidad. La necesidad de instruir a los pacientes nos llevó a elaborar el curso “Combatiendo la artritis reumatoide”, dirigido a pacientes y familiares que se atendían en el HCFAP. El curso fue liderado por la Dra. Fresia Castro, primero, y posteriormente por el Dr. Elard Quispe, con la colaboración de todos los médicos y profesionales de la salud involucrados: Licenciada en Terapia Ocupacional, Srta. Nelly Salas; licenciada en Terapia Física, Sra. Luz Aybar; psicóloga, Srta. Pilar Iberos; socióloga Srta. Esther Medina; nutricionista, Sra. Milagros Agurto; entre otros. El curso se repitió muchas veces a lo largo de los años y tuvo gran acogida.

b. Las decisiones terapéuticas deben ser tomadas en forma compartida por el reumatólogo y el paciente

El esquema terapéutico es diseñado para cada paciente sobre la base de la intensidad de la actividad inflamatoria; la presencia de factores de mal pronóstico (asociados con mayor deterioro estructural) —listados en la Tabla 11—; las comorbilidades del paciente (con los riesgos para eventos adversos que conllevan); y en cuarto lugar, pero no menos importante, los recursos económicos y fuentes de financiamiento que garanticen la continuidad del tratamiento.

Tabla 11. Factores de mal pronóstico en artritis reumatoide¹⁴⁵

1. Número de Articulaciones hinchadas: a mayor número, peor pronóstico
2. Reactantes de Fase aguda: a títulos más altos, peor pronóstico
3. Factor Reumatoide y/o ACPA: a títulos más altos, peor pronóstico
4. Índices de actividad compuestos: a mayor puntaje peor pronóstico
5. Falla a csDMARDs: si la falla es a dos, lo más probable es que falle el tercero
6. Combinaciones de los anteriores factores
7. Erosiones precoces

Tabla adaptada.

c. La actitud realista pero optimista del reumatólogo

El paciente necesita ser convencido de que, aunque la enfermedad es crónica, los recursos actuales pueden lograr que mantenga una vida “casi como si estuviese sano”, aunque a costo de mantenerse en tratamiento y vigilancia continuos.

Recomendaciones EULAR, de 2017, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide

1. Todo paciente con artritis reumatoide debe iniciar un scDMARD tan pronto como se establezca el diagnóstico, sea cumpliendo criterios ACR/EULAR 2010 o ACR 1987. El objetivo del tratamiento

debe ser **alcanzar la remisión**; el tiempo en que puede lograrse el objetivo depende del DMARD empleado. Sabemos que Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina e Hidroxi-Cloroquina demoran meses en alcanzar su eficacia, y por ello se les conoce también como Fármacos Anti Reumáticos de Acción Lenta (FARELS), en tanto que los bDMARDs y los stDMARDs conducen a mejoría en pocas semanas. En general, se considera que, si en tres meses no se ha conseguido mejoría clínica importante, mensurable por cualquiera de los Índices compuestos en al menos el 50% con respecto al puntaje inicial, el scDMARD debe ser cambiado, o reforzado con el añadido de un segundo scDMARD.

2. La manera de cubrir el tiempo de espera para obtener la remisión con los scDMARDs o FARELS es con el empleo simultáneo de glucocorticoides. Este uso de los glucocorticoides es conocido como la estrategia de “terapia puente”. Un esquema justificado es emplear dosis equivalentes a 30 mg de Prednisona/ día por vía oral durante 7 a 10 días, y luego disminuir rápida y gradualmente para llegar a la dosis de 5 a 7.5 mg/día al finalizar el primer mes de tratamiento. La dosis de 5 a 7.5 mg/día no debería mantenerse más de tres meses. La imposibilidad de reducirla y suspenderla es indicación de falla al DMARD que se esté utilizando. En los casos en que la falla de respuesta ocurra sólo en una articulación, puede considerarse el empleo de una inyección intraarticular de un corticoide de depósito, usualmente Triamcinolona. Un esquema empleado recientemente, aunque con menor frecuencia, consiste en el uso de una sola dosis parenteral (IM) o (EV) de un glucocorticoide. Sin embargo, el inserto de Metilprednisolona advierte sobre la posibilidad, extremadamente infrecuente de ocasionar paro cardíaco. Por esta razón, y pese a recomendaciones de su empleo, mi decisión personal es no emplearla.
3. Los bDMARDs y los nuevos stDMARDs no suelen requerir del añadido de glucocorticoides. Su eficacia comienza a observarse desde la segunda semana de tratamiento y alcanzan su máximo al final del tercer mes.
4. En el caso de falla de un primer scDMARD, la decisión de reemplazarlo o añadirle otro DMARD deberá tomarse a los 3 a 6 meses de haber iniciado el tratamiento. La decisión puede ser tomada a los 3 meses en el caso de los bDMARDs y de los stDMARDs. De lo expuesto, se colige que la frecuencia de los controles debe ser mensual al inicio, cuando la enfermedad está activa y luego cada 3 a 6 meses, como máximo, para hacer los ajustes necesarios en la medicación.
5. El Metotrexato (MTX) debe ser el DMARD incluido en la selección inicial de fármacos a emplear. La experiencia acumulada acerca de su eficacia, seguridad (sobre todo cuando se usa suplementos de ácido fólico) y bajo costo hacen que sea considerado “la piedra angular” del tratamiento, sea como monoterapia, o en esquemas combinados con otros fármacos. La dosis administrada semanalmente por vía oral o subcutánea debe ser rápidamente escalonada, según tolerancia, hasta alcanzar los 25 mg/semana en los 2 primeros meses y sostenida al menos durante 3 meses antes de efectuar el juicio sobre su eficacia. Existe una sensibilidad mayor para presentar efectos adversos en la etnia asiática, en quienes las dosis máximas recomendadas son de 15 a 20 mg/semana. Se ha señalado que los instrumentos que utilizan los reactantes de fase aguda y que les dan un alto peso relativo podrían exagerar las respuestas, especialmente cuando se usan inhibidores de la vía IL-6 o inhibidores de las quinasas Janus (Tofacitinib y Baricitinib); este podría ser un factor que favorezca a tales fármacos en los ensayos frente a MTX, sin que la ventaja sea ostensible en los hallazgos del examen articular.
6. Uso de combinaciones de scDMARDs. El comité revisor de las Guías EULAR 2016 sostuvo un arduo debate acerca de la opción de combinar más de un scDMARD. La conclusión fue que no debía aparecer como recomendación, pero tampoco como prohibición. No hubo consenso en afirmar que la combinación era superior a la monoterapia y se señaló que parte del problema era el uso simultáneo de glucocorticoides en los estudios que efectuaron la comparación; otro factor limitante señalado fue que en algunas combinaciones ocurrieron más eventos adversos. En nuestro país, y en muchos de Latinoamérica, ante la frecuente imposibilidad económica de nuestros pacientes para acceder a los bDMARDs o a los nuevos stDMARDs, nos vemos en la imperiosa necesidad de recurrir, con cautela extrema, a la combinación de Leflunomida (LEF) + MTX. La combinación de scDMARDs

es recomendada en las Guías de los Países Latinoamericanos. Más del 63% de los reumatólogos encuestados en la región Latinoamericana¹³⁶ reconoce las barreras que nuestra población tiene para acceder a los bDMARDs. Entre los bDMARDs recomendados para pacientes que han fallado a un csDMARD, el uso Rituximab a la dosis de 500 mg es la opción más económica, pero, aun así, mucho más costosa que la combinación de MTX + LEF. Este punto es de tal importancia que le dedicamos un extenso comentario al final de este capítulo.

7. En los pacientes que tienen alguna contraindicación (enfermedad renal o hepática) o que presentan intolerancia precoz al MTX, debería considerarse Leflunomida (LEF) o Sulfasalazina, como integrantes del esquema inicial. Los animalarios tienen poca o ninguna evidencia de detener progresión radiográfica y sólo se justifican en pacientes con enfermedad leve o durante la gestación, condición en la que MTX y LEF están contraindicados. Adicionalmente, estaría justificado emplear Hidroxicloroquina en pacientes con pocas semanas de iniciada la enfermedad, en ausencia de factores de severidad, y cuando existe duda frente a la posibilidad de Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones puramente articulares.
8. No se ha encontrado evidencia suficiente para preconizar el uso inicial de bDMARDs en pacientes vírgenes de csDMARDs. En todo caso, persiste la idea de usar un bDMARD como inductor de remisión y seguir con un csDMARD, pero hasta la fecha no hay sustento suficiente en ensayos clínicos de esa naturaleza. La iniciativa tendrá que partir de especialistas dedicados a la práctica clínica en diseños de estudios abiertos y prospectivos. Latinoamérica tiene especial necesidad de estos estudios.
9. ¿Qué hacer ante falla del primer csDMARD? Las Guías EULAR 2016 recomiendan que, si no se logra el objetivo con el primer csDMARD, el paso siguiente dependerá de si existen o no los factores de mal pronóstico ya mencionados en la **Tabla 11**. Si no están presentes, se deberá considerar un segundo csDMARD. Si, en cambio, existen factores de mal pronóstico, la conducta actual es considerar el añadir un agente bDMARD. Las guías establecen también que, en este caso, podrían considerarse los tsDMARDs, sobre la base de los ensayos clínicos más recientes y que han sustentado la aprobación de Tofacitinib por algunos organismos reguladores como la FDA y algunos países de Europa y Latinoamérica; y Baricitinib, aprobado por la EMA y recientemente introducido en el Perú. Sin embargo, la experiencia de su uso a largo plazo en la práctica clínica es todavía relativamente corta, su costo, muy similar al de los bDMARDs no resulta ventajoso y aún no cuentan con la valiosa información proporcionada por el uso de registros, lo que da ventaja al del empleo de bDMARDs.
10. Resulta alentadora la aparición de bDMARDs biosimilares (bsDMARDs) ya aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration de US (FDA). Sin duda, los bsDMARDs presionarán los precios a la baja en beneficio de un mayor número de pacientes.
11. En la actualidad no existe ninguna base sólida para preferir un bDMARD frente a otros. La experiencia mayor, por su tiempo de introducción, es con los agentes anti-TNF. No se han definido perfiles de pacientes o biomarcadores que ayuden en la decisión.
12. Los bDMARDs y los tsDMARDs deberían ser combinados con un csDMARD que no esté contraindicado. Existe alguna evidencia de superioridad de Tocilizumab y los tsDMARDs comparados con MTX solo. No sucede lo mismo con los otros bDMARDs. Casi todos los ensayos demuestran que la combinación de un bDMARD (incluido Tocilizumab) con MTX es superior a MTX en monoterapia en los desenlaces clínicos y radiográficos. La experiencia ha sido similar con la combinación de los anti-TNF con Leflunomida y otros csDMARDs menos utilizados (SFZ y Animalarios). Además, el uso simultáneo de MTX con un bDMARD disminuye la posibilidad de aparición de anticuerpos contra el bDMARD. En el caso de Baricitinib, aunque la combinación con MTX no fue superior que la monoterapia con MTX en el desenlace clínico, si lo fue en el desenlace radiográfico.
13. En caso de falla de un bDMARD o un tsDMARDs se deberá considerar el empleo de otro bDMARD o un tsDMARD. No hay evidencia de cuál de las dos opciones conduce a una mejor eficacia.

14. Si el bDMARD que falla es un anti-TNF, los pacientes podrían recibir un segundo anti-TNF o cambiar a un bDMARD con otro mecanismo de acción.

15. Si un paciente está en remisión persistente (durante 6 o más meses) habiendo suspendido glucocorticoides, especialmente si está recibiendo scDMARDs, se podría considerar disminuir el bDMARD. Existen algunas evidencias de que la estrategia podría ser más exitosa en pacientes con AR de reciente inicio. Sin embargo, existe el riesgo de exacerbación, por lo que, nuevamente, la decisión, como todas, debe ser consensuada con el paciente luego de la advertencia y reinstaurar vigilancia estrecha por clínica y laboratorio (reactantes de fase aguda).

Algunas observaciones surgidas de la revisión de las guías y recomendaciones de otras latitudes

PANLAR, las Sociedades Científicas de Reumatología de Latinoamérica, el ACR y APLAR (Liga Asiática de Asociaciones de Reumatología) han publicado también sus propias guías y recomendaciones de manejo. Por ello, tomaremos las que, a nuestro juicio, aportan a las guías señaladas por EULAR, usando, para este fin, las últimas revisiones efectuadas por las instituciones correspondientes.

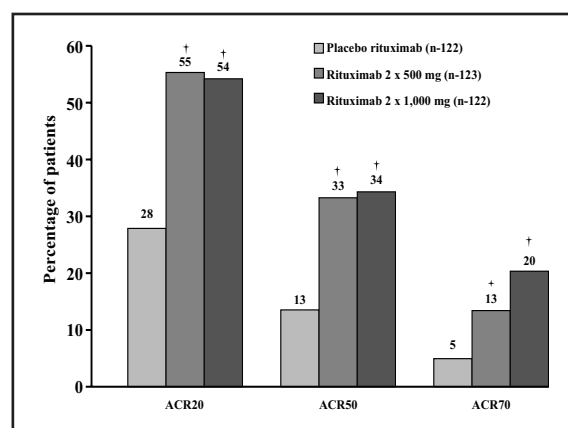
a. Las guías PANLAR y de países latinoamericanos

Brenol C y col.¹⁵⁷ analizan 10 guías desarrolladas en los países de Latinoamérica, 7 de ellas publicadas en revistas indexadas (PANLAR, Colombia, Chile, Costa Rica, Brasil, Argentina y México) y otras no publicadas en revistas indexadas (Uruguay, Ecuador y Venezuela). La combinación de scDMARDs era una recomendación unánime hasta el año 2015; los bDMARDs no se recomiendan como primera elección (excepto en las guías argentinas en las que estarían indicados en los casos excepcionales de contraindicación a los scDMARDs). En 7/10 de dichas guías se sugiere que los bDMARDs se utilicen luego de falla a dos scDMARDs (incluso combinados, según las guías PANLAR). Hasta el año 2015, los stDMARDs sólo estaban disponibles en Brasil y Argentina, y la recomendación era usarlos luego de falla de bDMARDs. En una encuesta que los autores efectuaron entre 240 reumatólogos de la región, el 63% respondió que los pacientes tenían acceso muy limitado a los fármacos por diferentes razones, entre ellas: mala organización y pocos recursos de los sistemas

prestadores de salud, el bajo estatus económico y el bajo nivel de educación de la población.

El grupo GLADAR¹⁵⁸ propone la posibilidad de usar Rituximab en 2 dosis de 500 mg cada una, con intervalo de 2 semanas entre ambas, y repetirlas cada 6 meses en pacientes que fallaron a MTX y no pueden recibir anti-TNF (por diversas razones). La dosis usualmente recomendada es de 1,000 mg, pero en el ensayo clínico de fase IIB, la dosis de 500 mg mostró eficacia superior a placebo y fue solo ligeramente inferior a la dosis de 1,000 mg (figura 5). La reducción del costo al 50% convierte esta opción en la más económica de las terapias con bDMARDs disponibles a la fecha.

Figura 5. Rituximab vs. Placebo, añadido a Metotrexato en pacientes con Falla previa a Metotrexato. Respuestas ACR 20%, 50% y 70%¹⁵⁹



b. Las guías ACR¹⁶⁰ actualizadas al 2015

1. Consideran la posibilidad del uso de combinaciones de scDMARD en pacientes que no hayan respondido a monoterapia con un scDMARD.
2. Relega a Tofacitinib para ser empleado en pacientes con AR establecida (más de seis meses) que no hayan respondido a un scDMARD, y que se presenten con enfermedad moderada o severamente activa. En este caso lo ubica en el mismo nivel de opción que los bDMARDs.
3. No se pronuncian sobre si existe o no ventaja de usar bDMARDs combinados con MTX. Deja la opción abierta al uso de bDMARDs como monoterapia.
4. Abordan algunos puntos no desarrollados por las guías EULAR 2016, entre ellos:

A. El empleo de DMARDs en poblaciones de alto riesgo:

- i. Hepatitis B: Si recibió o está recibiendo terapia antiviral se puede prescribir DMARDs.
- ii. Insuficiencia cardiaca congestiva: usar inhibidores de TNF sólo si no existe otra opción y cuando la insuficiencia cardiaca esté compensada.
- iii. Linfoma previamente tratado: usar Rituximab.
- iv. Infecciones serias o malignidad: preferir Abatacept o scDMARDs en lugar de anti-TNFs.

B. Uso de vacunas en pacientes que inician o reciben DMARDs: no usar vacunas con virus vivos en pacientes que reciben bDMARDs.

C. Tamizaje para tuberculosis en el contexto del uso de bDMARDs y Tofacitinib. Si la prueba de Tuberculina es negativa, se puede iniciar tratamiento con bDMARDs o tsDMARDs. Si la Tuberculina, una prueba de Quantiferón o la Radiografía muestra secuelas, se debe dar tratamiento por un mes antes de iniciar bDMARDs o Tofacitinib. Si en cambio el esputo es positivo se debe dar tratamiento completo para TBC.

D. Pautas de monitoreo por laboratorio de los scDMARDs (MTX, LEF y SFZ): recomienda que se efectúe hemograma completo, transaminasas y creatinina cada 2 semanas en los primeros 3 meses; luego, cada 8 a 12 semanas hasta el sexto mes y luego, cada 3 meses en forma indefinida.

c. Las guías APLAR¹⁶¹ 2018

1. Recuerdan que todos los pacientes deben ser evaluados clínicamente, al inicio, buscando manifestaciones extraarticulares, comorbilidades e infecciones tales como TBC y Hepatitis.
2. Debe informárseles sobre cuidados especiales, como esquemas de vacunación, antes y durante la gestación y lactancia.
3. Considerar también la conveniencia de la combinación de scDMARDs ante falla de monoterapia. En este caso debe efectuarse un monitoreo estrecho de los posibles eventos adversos relacionados con cada fármaco.
4. Recomienda que, si se piensa usar bDMARDs, podrían usarse vacunas con virus vivos 4 semanas

antes de iniciar el bDMARD. Debe recomendarse el uso de vacunas para neumococo e influenza. Las vacunas para Hepatitis B, Papiloma virus y meningococo son condicionales.

5. Incluyen a los inhibidores de JAK, al mismo nivel que los bDMARDs entre los fármacos recomendados para pacientes que tienen actividad moderada a severa a pesar del uso de scDMARDs.
6. Extiende las recomendaciones de tamizaje para TBC a los pacientes que recibirán MTX. Recomiendan excluir también infección por Hepatitis B y Hepatitis C antes de iniciar bDMARD.
7. Recomiendan preferir un bDMARD que no sea anti-TNF en caso de alto riesgo de TBC, aunque las pruebas de tamizaje sean negativas.
8. Recomiendan que el periodo de remisión debe ser de por lo menos un año antes de iniciar disminución de DMARDs.
9. Para pacientes que van a cirugía mayor, recomiendan suspender temporalmente los DMARDs y reiniciarlos cuando el proceso de cicatrización haya concluido.
10. En pacientes con AR establecida que no pueda controlarse por otros medios y que resulten embarazadas, posiblemente podrían continuar con terapia anti-TNF (preferible Etanercept o Certolizumab Pegol).

Uso combinado de Leflunomida y Metotrexato en pacientes que no responden a la monoterapia con estos fármacos

En los países latinoamericanos, así como en otros de África y Asia, y en las minorías de US, el acceso a los bDMARDs y stDMARDs está fuera del alcance de la mayor parte de pacientes y la realidad es que nos quedamos en la primera parte del algoritmo de tratamiento planteado por EULAR y el ACR (**Apéndice 5**). Nos vemos, entonces, frente a pacientes que no alcanzan remisión, ni siquiera un nivel de baja actividad, con el uso en monoterapia de MTX o LEF. Las alternativas son entonces utilizar:

1. la triple combinación de O'Dell (MTX + SFZ + OH-Cloroquina), o
2. utilizar la combinación MTX + LEF, o
3. añadir un glucocorticoide por tiempo probablemente indefinido.

Conviene recordar que, en el año 1999, cuando recién se comenzaban a usar Leflunomida y los bDMARDs, Kremer J.M.¹⁶² especulaba sobre el posible beneficio del uso de la combinación LEF + MTX sobre la base del mecanismo de acción diferente que posee cada compuesto. Se señalaba entonces que las dosis bajas de MTX inhiben la producción de citocinas, la síntesis de purinas y, al menos en modelos animales, causan la liberación de adenosina, un potente agente antiinflamatorio. Por su parte, LEF, al inhibir la biosíntesis de novo de pirimidina, puede regular la proliferación de linfocitos. El mecanismo complementario de ambos fármacos, podía entonces resultar beneficioso para los pacientes que no respondían a la monoterapia con MTX.

En el mismo año, un estudio preliminar de diseño abierto, en 30 pacientes con AR activa, a pesar de uso prolongado de MTX en dosis de 17 + 4 mg/sem (Pm + DS) comprobó la eficacia de añadir 10 - 20 mg de LEF (usando una medida de desenlace débil como ACR20%) sin observar interacciones farmacocinéticas significativas. Aunque el tratamiento se suspendió en 3 pacientes debido a la elevación persistente de transaminasas, los autores concluyeron que la combinación tenía un potencial terapéutico en AR.¹⁶³

Posteriormente en el año 2004, el mismo Kremer y col.¹⁶⁴ buscan obtener información adicional sobre la seguridad y eficacia de LEF en combinación con MTX en pacientes con AR que no habían respondido a monoterapia. Concluyen que la eficacia se mantiene hasta las 48 semanas y que incluso, al no haber utilizado la dosis de carga de 100 mg de LEF durante los tres días iniciales (esquema que se usaba inicialmente) la elevación de transaminasas y otros eventos adversos fueron menos frecuentes.

El informe de casos aislados de hepatotoxicidad y la cada vez mayor popularidad de los bDMARDs (de rápida acción) fueron seguramente factores para que el empleo de la combinación LEF + MTX se hiciera menos atractiva en US y en la mayoría de países europeos.

Sin embargo, la razón esgrimida en el primer párrafo de este acápite ha llevado a la necesidad de su empleo en otras latitudes, incluyendo nuestro país. Existen a la fecha varios informes de la seguridad de la combinación en países de África, Asia y Latinoamérica, que justifican su empleo, con vigilancia estricta de las pruebas hepáticas y controles hematológicos, debido a que se continúa informando casos aislados de citopenias severas^{165/166}

Entre las experiencias que avalan la seguridad del uso combinado de LEF + MTX, cabe mencionar el informe del estudio SMILE (**S**eguridad de **M**etotrexato en combinación con Leflunomida) efectuado en Australia para comparar la seguridad de la combinación con la del uso de MTX en monoterapia. El diseño fue observacional, retrospectivo, multicéntrico, de corte transversal. Participaron 25 reumatólogos de 13 centros reumatológicos y el protocolo ponía especial cuidado en el control de seguridad hepática y hemática. Se incluyeron 2,975 pacientes, con edad promedio de 62 (SD 13.6) años. De acuerdo a la terapia que recibían se distribuyeron en: monoterapia con MTX 52.2%, monoterapia con LEF 7.3%, MTX + LEF 13.9% y ninguno de los dos 26.6%. Del total el 8.1% tenía comorbilidad hepática. Se informó alteraciones en las pruebas de función hepática en 12%, 16%, 19% y 14% respectivamente. Neutropenia ocurrió en 2.3%, 5.5%, 3.9% y 4.2% respectivamente. En conclusión, la combinación MTX + LEF tuvo una tasa comparable de eventos adversos con la observada con cada fármaco usado aisladamente y sin su empleo.

De manera similar, en otro ensayo doble ciego, aleatorizado, efectuado en un centro de atención terciaria en Sri Lanka,¹⁶⁸ participaron 40 pacientes con AR refractaria a la monoterapia con scDMARDs. La combinación de Leflunomida (10 - 20 mg/día) + Metotrexato (10 - 20 mg/semana) mostró igual eficacia y seguridad que 500 mg de Rituximab + MTX a las 24 semanas, utilizando como medidas de desenlace las respuestas ACR20, ACR 60 y ACR 70 (alcanzado por 1/3 de los pacientes). Si esta ventaja se confirma en estudios con más pacientes, su empleo en países en vías de desarrollo resultaría altamente beneficioso.

Hubo otra revisión retrospectiva en Sudáfrica¹⁶⁹ de las historias de 194 pacientes con AR establecida y refractaria, seropositiva. En su mayoría eran mujeres africanas de edad media, que no estaban respondiendo a MTX en una dosis promedio de 21.7 (3.5) mg/semana, y esto sumado a dosis bajas de corticoides por vía oral (en 87.6%). La respuesta fue buena o moderada del puntaje EULAR en 44 a 42% de las pacientes tratadas con la combinación MTX + LEF. Ocurrieron infecciones mayores en 6 (muertes en 2, leucopenia/septicemia en 1, hepatotoxicidad en 3, HTA en 17 e intolerancia gastrointestinal en tres pacientes).

En Brasil¹⁷⁰ se revisaron sistemáticamente las historias clínicas de 71 pacientes consecutivos que estaban recibiendo monoterapia con MTX en dosis de 20 a 25 mg/sem. (36.6%) o la combinación de MTX 20 a 25 mg/sem + LEF 20 mg/día (63.4%). Se definió como hepatotoxicidad al incremento de las transaminasas por lo menos al doble del valor normal superior. La elevación ocurrió en 11.5% y 11.1% respectivamente.

En Corea,¹⁷¹ se evaluó la seguridad y eficacia de la combinación LEF + MTX en un estudio de diseño abierto, no comparativo, multicéntrico. Se incluyeron 74 pacientes quienes recibieron dosis relativamente bajas de LEF 10 mg/día, MTX 7.5 - 15 mg/sem durante 20 semanas. El criterio para evaluar eficacia fue ACR 20. Completaron el estudio 65 pacientes. Ocurrieron eventos adversos, en 40.5% de los cuales 4 se consideraron serios y discontinuaron la terapia. El 21.6% tuvo alteraciones en las pruebas de función hepática, de ellos 2 suspendieron tratamiento y los niveles retornaron a la normalidad.

En conclusión, en nuestro país, como en otros países en vías de desarrollo, se justifica la necesidad de recurrir a la combinación LEF + MTX en pacientes con AR activa, refractaria al uso de cada uno de los fármacos en monoterapia y que no tienen acceso a bDMARDs ni a stDMARDs. No se requiere la dosis de carga de 100 mg de LEF por tres días que se utilizaba antes. Debe indicarse claramente al paciente la necesidad de monitoreo estrecho, que incluya hemograma completo, transaminasas y creatinina; al inicio cada dos semanas y luego, cada cuatro a ocho semanas. No debe emplearse en pacientes que tengan hepatopatías.

APÉNDICE 1

CRITERIOS DE 1956 PROPUESTOS POR UN COMITÉ DE LA ENTONCES AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (ARA)⁹⁰

Criterios de inclusión

1. Rigidez matutina (subjetiva u objetiva, minutos u horas)
2. Dolor al movimiento o sensibilidad en > 1 articulación*

3. Hinchazón blanda en > 1 articulación*
4. Hinchazón en > 1 articulación adicional (intervalo < 3 meses)*
5. Simetría de la hinchazón (no IFD)
6. Nódulos subcutáneos en superficies extensoras o yuxta-articulares
7. Rayos X "característica": al menos descalcificación yuxta-articular
8. Waaler-Rose positivo en suero
9. Líquido sinovial con coágulo de mucina pobre
10. Histología sinovial: >3/5 características (Hipertrofia vellosa, hiperplasia de sinoviocitos, infiltrado linfo-plasmocitario, depósitos de fibrina, focos de necrosis celular)
11. Histología de nódulos característica (granuloma con necrosis central y halo periférico de fibrosis e infiltrado crónico perivascular)

*Objetivas. Confirmadas por médico

Criterios de exclusión


1. Lupus eritematosos sistémico (x2: Rash; células LE)
2. Dermatomiositis
3. Periartritis nodosa (histología característica)
4. Esclerodermia difusa
5. Fiebre reumática
6. Gota (x2: artritis aguda; tofos)
7. Artritis infecciosa aguda bacteriana o viral
8. Tuberculosis articular (BK en fluido o tejido sinovial)
9. Síndrome de Reiter
10. Síndrome hombro-mano
11. Osteoartropatía hipertrófica pulmonar
12. Neuroartropatía
13. Ácido homogentísico en orina
14. Sarcoidosis
15. Eritema nodoso
16. Mieloma múltiple
17. Leucemia o linfoma

APÉNDICE 2. CRITERIOS ARA 1987⁹²

Criterion	Definition
1. Morning stiffness	Morning stiffness in and around the joints, lasting at least 1 hour before maximal improvement
2. Arthritis of 3 or more joint areas	At least 3 joint areas simultaneously have had soft tissue swelling or fluid (not bony overgrowth alone) observed by a physician. The 14 possible areas are right or left PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, and MTP joints
3. Arthritis of hand joints	At least 1 area swollen (as defined above) in a wrist, MCP, or PIP joint
4. Symmetric arthritis	Simultaneous involvement of the same joint areas (as defined in 2) on both sides of the body (bilateral involvement of PIPs, MCPs, or MTPs is acceptable without absolute symmetry)
5. Rheumatoid nodules	Subcutaneous nodules, over bony prominences, or extensor surfaces, or in juxtaarticular regions, observed by a physician
6. Serum rheumatoid factor	Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects
7. Radiographic changes	Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal bony decalcification localized in or most marked adjacent to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

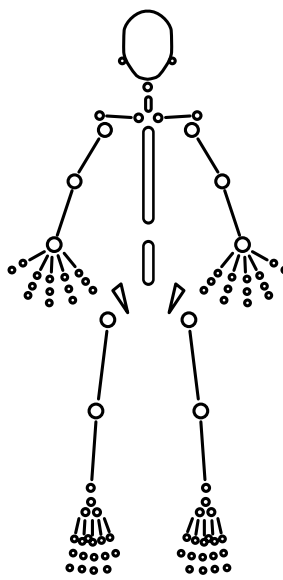
* For classification purposes, a patient shall be said to have rheumatoid arthritis if he/she has satisfied at least 4 of these 7 criteria. Criteria 1 through 4 must have been present for at least 6 weeks. Patients with 2 clinical diagnoses are not excluded. Designation as classic, definite, or probable rheumatoid arthritis is *not* to be made. See Table 3 for definitions of abbreviations.

APÉNDICE 3. MANIQUÍ ARTICULAR



HOSPITAL
CENTRAL
FAP

Fecha



- 1.- Dolor a la presión
- 2.- Dolor a la movilización
- 3.- Tumefacción Blanda
- 4.- Tumefacción Dura
- 5.- Derrame

- 6.- Calor
- 7.- Rubor
- 8.- Limitación de Movimientos
- 9.- Deformidad por Desviación Axial
- 10.- Anquilosis

HOJA DE EVALUACION ARTICULAR INTEGRAL
REUMATOLOGIA

APÉNDICE 4. CUESTIONARIO PARA EVALUACIÓN DE CAPACIDAD FUNCIONAL (HAQ)

Dimensión: Capacidad física de los pacientes con artritis reumatoide

Por favor, responda cada una de las siguientes preguntas pensando en **CON CUÁNTA DIFICULTAD PUDO REALIZARLAS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA**

NOMBRE:

FECHA:/...../.....

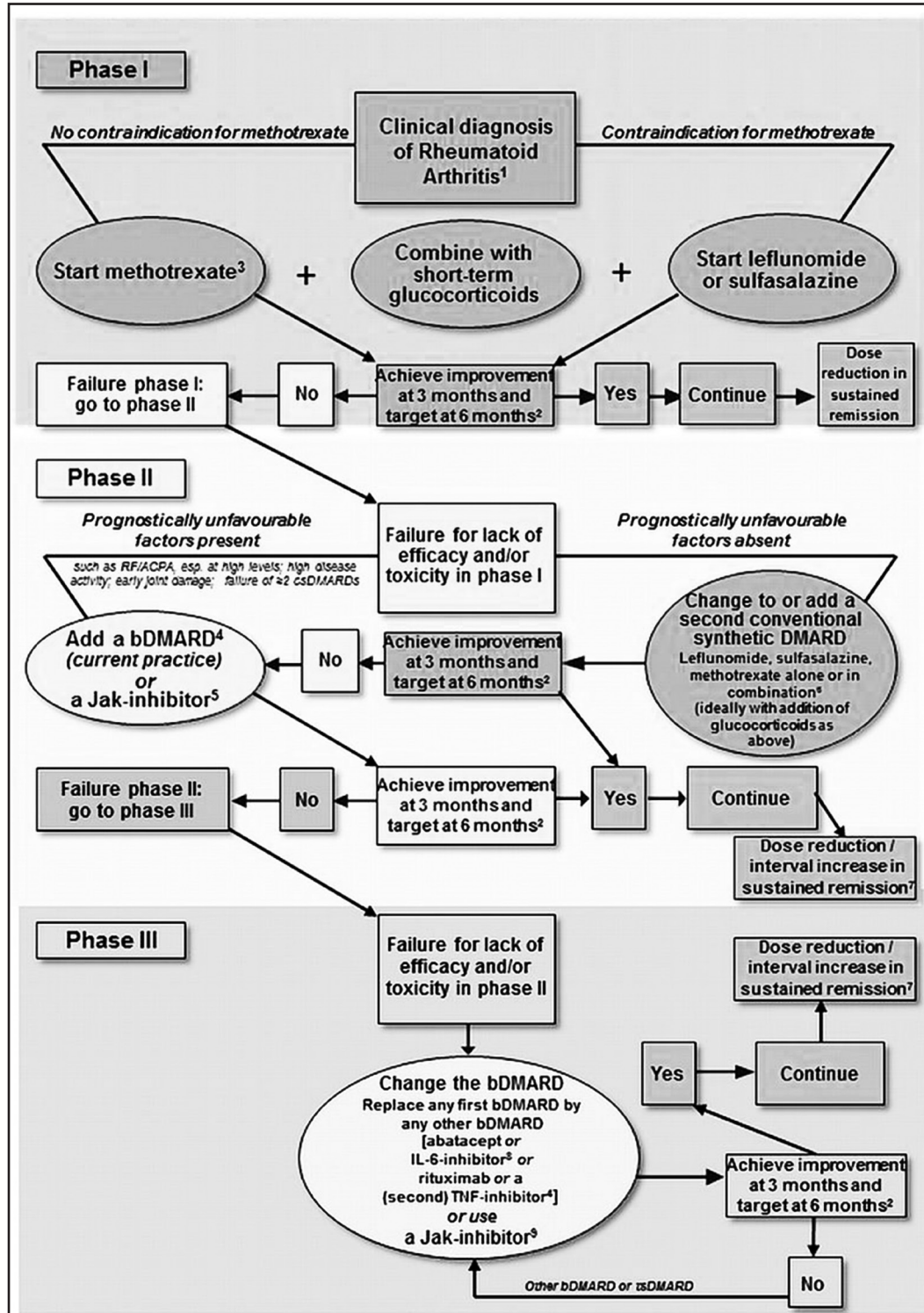
Actividades	Sin dificultad 0	Con ligera dificultad 1	Con mucha dificultad 2	No puedo 3
1. Vestido y arreglo. ¿Puede Ud.? a. ¿Vestirse solo, incluso abotonarse, amarrarse los zapatos?				
b. ¿Lavarse el cabello?				
2. Levantarse. ¿Puede Ud.? a. ¿Levantarse desde una silla recta sin usar sus brazos como apoyo?				
b. ¿Subir y bajar de la cama?				
3. Alimentarse. ¿Puede Ud.? a. ¿Cortar la carne?				
b. ¿Llevar a su boca una taza o vaso lleno?				
c. ¿Abrir un paquete de galletas				
4. Caminar. ¿Puede Ud.? a. ¿Caminar fuera de casa en terreno plano?				
b. ¿Subir cinco escalones o un piso?				
5. Higiene. ¿Puede Ud.? a. ¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?				
b. ¿Abrir y cerrar el caño?				
c. ¿Sentarse y levantarse del baño o water?				
6. Alcanzar. ¿Puede Ud.? a. ¿Agacharse para recoger ropa de piso?				
b. ¿Bajar un paquete de 2kg ubicado más alto que su cabeza?				
7. Agarrar. ¿Puede Ud.? a. ¿Abrir las puertas de carro con botones de presión?				
b. ¿Abrir frascos con tapa rosca abiertos previamente?				
c. ¿Escribir con lápiz y lapicero?				
8. Actividades. ¿Puede Ud.? a. ¿Entrar y salir de un carro?				
b. ¿Hacer mandados o ir de compras a tiendas?				
c. ¿Realizar tareas de la casa (barrer, aspirar, etc.)?				
9. Vida Sexual. ¿Puede Ud.? a. ¿Tener relaciones sexuales				
No tengo pareja:				

Cada dominio (Identificado por Negritas y numerado del 1 al 9) se evalúa por el puntaje más alto obtenido. Si una de las actividades se realiza con ayuda de un aditamento (ejemplo: un bastón para caminar) el dominio se califica con puntaje 3

El puntaje final se obtiene efectuando el promedio de los puntajes parciales obtenidos en cada dominio respondido.

HAQ = 0 significa capacidad funcional óptima. HAQ = 3 significa incapacidad total.

APÉNDICE 5. ALGORITMO DE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. EULAR 2016⁹⁵



Referencias

- 1 Silman AJ y Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. 2002; *Arthritis Res.*, Suppl 3, S265-72.
- 2 Valencia J, Bambarén C, Alfaro M, Canales J, Romero M, Villavicencio A, Vargas P, Obando L, Lance L, Bonelli L, Abad R, Ángeles L, Bolaños E, Campos D y Uriol M. Epidemiología de la artritis reumatoide en el Hospital de la Fuerza Aérea del Perú. Mayo 1976-junio 1992. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de san Marcos*. Q995; 56(1): 13-16.
- 3 Medina M, Acevedo-Vásquez, E, Gutiérrez C, Perich R, Sánchez-Torres A, Ponce De León D, Pastor-Asurza C, Gamboa R, Alfaro J, Cucho M, Sánchez-Schwartz C. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(4): 5.S15.
- 4 Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutiérrez C, Ugarte M, Sánchez C, Perich R, Alfaro J, Sánchez 1A, La Madrid K, Zevallos F. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbana-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev Peru Reumatol*. 2009; 15: 40-6.
- 5 Bennett K, Cardiel M, Ferraz M, et. al. Community screening for rheumatic disorder: cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD Core Questionnaire in Brazil, Chile, and Mexico. *J Rheumatol* 1997; 24,160-8.
- 6 Vega-Hinojosa O, Cardiel M y Ochoa-Miranda P. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. Estadio I. *Reumatol Clin* 2018; 14, 278-284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.011>
- 7 Peláez-Ballestas I, Álvarez-Nemegyei J, Loyola-Sánchez A, Escudero ML. Prevalence and factors associated with musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in indigenous Maya-Yucateco people: a cross-sectional community-based study. *Clin Rheumatol* 2016; 35 Suppl 1,15-23.
- 8 Acevedo E, Jara L y Alarcón G. *Artritis reumatoide. Una actualización de conceptos*. 2012. Universidad Peruana Cayetano Heredia, p. 66.
- 9 GLADAR. Demographics and clinical characteristics of early Rheumatoid Arthritis in an inception cohort of Latin American patients. *J Clin Rheumatol* 2006;12, S128.
- 10 Medina M, Acevedo-Vásquez E, Pastor C, Alfaro J, Ugarte M, Cucho M, et al. A worse functional ability is associated with high annual direct medical costs in mestizo patients with rheumatoid arthritis from a social security hospital. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(4): S16.
- 11 Medina M, Acevedo E, Gamboa R, Pastor C, Alfaro J, Cucho M, Sánchez C, Perich R, Sánchez A, Ponce de León D, Ugarte M, Manrique R y Gutierrez C. Functional capacity and lower educational level are associated with work disability in rheumatoid arthritis patients of a social security system. *J. Clin Rheumatol* 2006; 12(4): 5.S17.
- 12 Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32, 903-7.
- 13 Bellamy N, Duffy D, Martin N, Mathews J. Rheumatoid arthritis in twins: a study of aetiopathogenesis based on the Australian Twin Registry. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51, 588-93.
- 14 Terao C, Ikari K, Nakayamada S, Takahashi Y, Yamada R, Ohmura K, Hashimoto M), Furu M, Ito H, Fujii T, Yoshida S, Saito K, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. A twin study of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Mod Rheumatol*, 2016; 26: 685-9.
- 15 Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 335-43.
- 16 Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum*. 2005; 34: 662-7.
- 17 McDougall C, Hurd K, Barnabe C. Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 675-686.
- 18 Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205-1213.
- 19 du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, Osorio J, Lemaire I, Lasbleiz S, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1063-8.
- 20 Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, Wollheim FA, Sandberg-Wollheim M. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1*, HLA-DQA1*, and HLA-DQB1* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2001; 60: 791-5.
- 21 Angulo J, Miraval T, Ponce de León E, y Reveille J. Epitope reumatoide y alelo HLA-DRB1*0404 se asocian con susceptibilidad para artritis reumatoide en mestizos peruanos, alelo HLA-DRB1*1402 en duda y la combinación Maligna 0401/0404 ausente. *Revista Peruana de Reumatología* 2003; 1: 22-28.
- 22 Templin DW, Boyer GS, Lanier AP, Nelson JL, Barrington RA, Hansen JA, Harpster A, Carlsen R. Rheumatoid arthritis in Tlingit Indians: clinical characterization and HLA associations. *J Rheumatol* 1994; 21: 1238-44.
- 23 Nelson JL, Boyer G, Templin D, Lanier A, Barrington R, Nisperos B, Smith A, Mickelson E, Hansen JA. HLA antigens in Tlingit Indians with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1992; 40(2): 57-63.

- 24 Balsa A, Barrera P, Westhovens R, Alves H, Maenaut K, Pascual-Salcedo D, Cornélis F, Bardin T, Riente L, Radstake TR, de Almeida G, Lepage V, Stravopoulos C, Spaepen M, Lopes-Vaz A, Charron D, Martínez M, Prudhomme JF, Migliorini P, Fritz P; European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (ECRAF). Clinical and immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 573-6.
- 25 Hajeer AH, Dababneh A, Makki RF, Thomson W, Poulton K, González-Gay MA, García-Porrúa C, Matthey DL, Ollier WE. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens*. 2000; 55: 319-25.
- 26 Bongio SM, Porfirio B, Rombolà G, Palasciano A, Beneforti E, Bianucci G. Shared-epitope HLA-DRB1 alleles and sex ratio in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 24-8.
- 27 Mulcahy B, Waldron-Lynch F, McDermott MF, Adams C, Amos CI, Zhu DK, Ward RH, Clegg DO, Shanahan F, Molloy MG, O'Gara F. Genetic variability in the tumor necrosis factor-lymphotoxin region influences susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 676-83.
- 28 Hajeer AH, Worthington J, Silman AJ, Ollier WE. Association of tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms with HLA-DRB1*04-bearing haplotypes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1109-14.
- 29 Newton JL, Harney SM, Timms AE, Sims AM, Rockett K, Darke C, Wordsworth BP, Kwiatkowski D, Brown MA. Dissection of class III major histocompatibility complex haplotypes associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2122-9.
- 30 Martínez A, Fernández-Arquero M, Pascual-Salcedo D, Conejero L, Alves H, Balsa A, and De La Concha E. Primary association of tumor necrosis factor-region genetic markers with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arth. & Rheum*. 2000; 43: 1366-1370.
- 31 Agrawal C, Raghav SK, Gupta B, Das RH, Chaturvedi VP, Goswami K, Das HR. Tumor necrosis factor-alpha microsatellite polymorphism association with rheumatoid arthritis in Indian patients. *Arch. Med. Res*. 2005; 36: 555-9.
- 32 Gómez LM, Ruiz-Narváez EA, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. TNF microsatellites polymorphism is associated with rheumatoid arthritis. Confirming evidence in northwestern Colombians. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2007; 25: 443-8.
- 33 Deane K, Demoruelle M, Kelmenson L, Kuhn K, Norris J, and V, Holers M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin Rheumatol* 2017; 31: 3-18.
- 34 Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.
- 35 Sparks JA, Chang SC, Deane KD, Gan RW, Kristen Demoruelle M, Feser ML, et al. Associations of Smoking and Age with Inflammatory Joint Signs Among Unaffected First-Degree Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients: Results from Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1828-38.
- 36 Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Doha NA, Toes RE, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 512-5.
- 37 Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 835-41.
- 38 Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74: 375-80.
- 39 Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, et al. Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2017; 69: 616-624.
- 40 Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Kallberg H, Ronnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69:1072-6.
- 41 Klockars M, Koskela RS, Jarvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 294(6578): 997-1000.
- 42 Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7(7):016839.
- 43 Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1074-1077.
- 44 He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin YB, Li X, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2901-8.
- 45 Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014; 100: 959-67.

- 46 Tolusso B, Alivernini S, Gigante MR, Ferraccioli G, Gremese E. Biomolecular features of inflammation in obese rheumatoid arthritis patients: management considerations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12: 751-62.
- 47 Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017; 45: 1105-1115.
- 48 Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;1077-82.
- 49 Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis--a case control study. *Scand. J. Rheumatol.* 1991; 20: 419-26.
- 50 Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* 1996; 7: 256-63.
- 51 Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16:446.
- 52 Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:147-52.
- 53 Gan RW, Young KA, Zerbe GO, Demoruelle MK, Weisman MH, Buckner JH, et al. Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 367-76.
- 54 Ljung L, Rantapaa-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 277.
- 55 Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69: 157-165.
- 56 Luo Y, Blackledge WC. Microbiome-based mechanisms hypothesized to initiate obesity-associated rheumatoid arthritis. *Obes. Rev.* 2018; 19: 786-797.
- 57 George MD, Baker JF. The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2016; 18: 6.
- 58 Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, Kellett J, Naumovski N. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol. Int.* 2018; 38: 737-747.
- 59 Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 996: 155-168.
- 60 van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg, D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72:1920-6.
- 61 Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 246-54.
- 62 Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1659-66.
- 63 Oliviero F, Scanu A, Zamudio-Cuevas Y, Punzi L, Spinella P. Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. *J. Sci. Food Agric.* 2018; 98: 1653-1659.
- 64 Linauskas A, de Thurah A, Andersen GN, Stengaard-Pedersen K. [No evidence that diet has any influence on the aetiology of rheumatoid arthritis]. [artículo en danés] *Ugeskr Laeger.* 2015; 177: V08140445.
- 65 de Hair MJ, Landewe RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1654-8.
- 66 Jiang X, Kallberg H, Chen N et al: An Immunochip-based interaction study of contrasting interaction effects with smoking in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 149-55.
- 67 Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecci R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35: 368-378.
- 68 Doody KM, Bottini N, Firestein GS. Epigenetic alterations in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Epigenomics* 2017; 9: 479-492.
- 69 Barret JH, Brenann P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1219-27.
- 70 de Man YA, Dolhain RJE, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1241-8.
- 71 Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJE. Identifying Clinical Factors Associated with Low Disease Activity and

- Remission of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1297-1303.
- 72 Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S, Crane M, Kanik KS, Chrousos GP. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4933-8.
- 73 Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 332-6.
- 74 Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 152-5.
- 75 Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 808-13.
- 76 Brun JG, Nilssen S, Kvale G. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *Br J Rheumatol*. 1995; 34: 542-6.
- 77 Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 526-30.
- 78 Yan Z, Aydelotte T, Gadi VK, Guthrie KA, Nelson JL. Acquisition of the rheumatoid arthritis HLA shared epitope through microchimerism. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 640-4.
- 79 Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 378-81.
- 80 Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*. 2013; 20: 930-5.
- 81 Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Menopausal factors are associated with seronegative RA in large prospective cohorts: results from the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1676-1684
- 82 Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 33: 72-82.
- 83 Jorgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, Biggar RJ, Frisch M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 358-63.
- 84 Jørgensen KT, Harpsøe MC, Jacobsen S, Jess T, Frisch M. Increased risk of rheumatoid arthritis in women with pregnancy complications and poor self-rated health: a study within the Danish National Birth Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 1513-9.
- 85 Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30: 449-57.
- 86 Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol*. 2004; 31: 207-13.
- 87 toid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 782-9.
- 88 Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish LA, Ferucci ED, Deane KD, et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 267-9.
- 89 Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1836-41.
- 90 Ropes M, Bennett G, Cobb S, Jacox R, Jessar R. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Report of a study conducted by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16: 118-125 (En inglés, francés y español).
- 91 Ropes M. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. 1958 Revision by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis*. 1959; 18: 49-53.
- 92 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 315-24.
- 93 Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, Felson D, Hawker G, Hazes JM, Huizinga T, Kay J, Kvien TK, Smolen JS, Symmons D, Tak PP, Silman A. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1589-95.
- 94 Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Khanna D, Kvien TK, Laing T, Liao K, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Nair R, Pincus T, Ringold S, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. The 2010 American College

- of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2582-91.
- 95 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(9): 1580-8. [= *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569-81.]
- 96 Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1468-70.
- 97 Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DP. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1315-20.
- 98 Kedar MP, Acharya RV, Prakashini K. Performance of the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria for classification of rheumatoid arthritis in an Indian population: An observational study in a single centre. *Indian J Med Res.* 2016; 144: 288-292.
- 99 Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42: 362-8.
- 100 Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 114-23.
- 101 Kennish L, Labitigan M, Budoff S, Filopoulos MT, McCracken WA, Swearingen CJ, Yazici Y. Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care. *BMJ Open.* 2012; 3 de octubre, 2(5).
- 102 van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1596-8.
- 103 Norli ES, Brinkmann GH, Kvien TK, Bjørneboe O, Haugen AJ, Nygaard H, Thunem C, Lie E, Mjaavatten MD. Self-limiting arthritis among patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a very early arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 272-278.
- 104 Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M; ESPOIR Scientific Committee. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 386-9.
- 105 Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, Berner Hammer H, Uhlig T, van der Heijde D, Kvien TK, Haavardsholm EA. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018, Nov, 16; 4(2): e000752.
- 106 van de Sande MG, de Hair MJ, Schuller Y, van de Sande GP, Wijbrandts CA, Dinant HJ, Gerlag DM, Tak PP. The features of the synovium in early rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *PLoS One.* 2012; 7(5): e36668.
- 107 Boer AC, Boeters DM, van der Helm-van Mil AHM. The use of MRI-detected synovitis to determine the number of involved joints for the 2010 ACR/EULAR classification criteria for Rheumatoid Arthritis - is it of additional benefit? *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 1125-1129.
- 108 Ji L, Deng X, Geng Y, Song Z, Zhang Z. The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 261-267.
- 109 Brinkmann GH, Norli ES, Bøyesen P, van der Heijde D, Grøvlø L, Haugen AJ, Nygaard H, Bjørneboe O, Thunem C, Kvien TK, Mjaavatten MD, Lie E. Role of erosions typical of rheumatoid arthritis in the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: results from a very early arthritis cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 1911-1914.
- 110 van der Heijde D(1), van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Felson D, Knevel R, Kvien TK, Landewé RB, Lukas C, McInnes I, Silman AJ, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Zink A, Combe B. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 479-81.
- 111 Le Loët X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, Zarnitsky C, Vittecoq O, Fardellone P, Ménard JF. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VERA) cohort. *Joint Bone Spine.* 2015; 82: 38-41.
- 112 Kim JY, Cho SK, Han M, Choi YY, Bae SC, Sung YK. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med. Sci.* 2014; 29: 204-9.

- 113 van der Ven M, Alves C, Luime JJ, Gerards AH, Barendregt PJ, van Zeben D, van Schaeybroeck B, de Sonnaville PB, Grillet BA, Hazes JM. Do we need to lower the cut point of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for diagnosing rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 636-9.
- 114 Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieveson P, Buchanan WW: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q. J. Med.* 1968; 37: 393-406.
- 115 van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA: A comparison of validity of single variables and composed indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 177-181.
- 116 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: 44-8.
- 117 Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 244-57.
- 118 Aletaha D y col. 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(5, Suppl 39): S100-8.
- 119 Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *J. Rheumatol.* 2005; 32: 2410-5.
- 120 Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S14-36.
- 121 Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, Larsen A, Lidsky MD, Pussila P, Weinstein AS, Weissman BN: How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1326-1335.
- 122 van der Heijde D, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte L. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; i: 1036-103.
- 123 van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis in long term studies. *J Rheumatol* 1999; 26: 743-745.
- 124 van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:941-947.
- 125 Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1976-1982.
- 126 Vargas-Guerrero A y Pineda C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006; 13: 214-227.
- 127 Glave C, Angulo J, O Donovan A, Zapata J, León G, Castro F. Capacidad funcional en artritis reumatoide: comparación de dos sistemas de evaluación. Libro de resúmenes del IV Congreso Nacional de Reumatología. 1986; Resumen 9, pag.15.
- 128 Fries JF, Spitz P, Kraines RK, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 137-45.
- 129 Glave C, Medina E, Angulo J, Castro F y León G. Validación del HAQ peruano (P) en pacientes con artritis reumatoide (AR) en el Hospital FAP. *Revista Peruana de Reumatología.* 1996; 2(Suplemento); Resumen D10, p. 45.
- 130 Glave C, Segami I, Ugarte C, Becerra F, Medina E, Román J, Pacheco M, Andrade L, Díaz R, Ramos L, Del Águila R, Castro F, León G y Angulo J. Estandarización de la Versión Peruana del Índice de Incapacidad Funcional del Cuestionario de Evaluación de Salud (Health Assessment Questionnaire-HAQ). *Anales de la Facultad de Medicina (Universidad Nacional Mayor de San Marcos)* 1996; 57: 174-178.
- 131 Angulo J. Compromiso extraarticular en artritis reumatoide. En Acevedo E, Jara L, Alarcón G. *Artritis reumatoide, una actualización de conceptos.* Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima 2012: 149-166.
- 132 Robles E. Manifestaciones sistémicas de la artritis reumatoidea: estudio clínico-electrodiagnóstico, humoral y radiológico de 100 casos. (Tesis doctoral N° 523). Lima. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos 1972.

- 133 Rojo A, Castillo S, Rodríguez Z, Harrison J, Acevedo E, Piscocoya J et al. Artritis reumatoidea: análisis clínico, humoral y radiológico en 172 pacientes adultos. Aspectos comparativos por sexo, tratamiento y evolución. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 9.
- 134 Martínez M. Artritis reumatoide: manifestaciones extraarticulares. Boletín de la Asociación Peruana de Reumatología 1992; 11(4), suplemento 18. Resumen B6.
- 135 Mamani M, Alzamora P, Ramírez M, Castro F y Angulo S. Artritis reumatoide temprana: evolución a 5 y 10 años. Boletín de la Asociación Peruana de Reumatología 1994; 13(3), suplemento 14. Resumen A6.
- 136 Mamani M, Alzamora P, Velarde G, Angulo J, León G, Castro F, Glave C. Artritis reumatoide temprana: evolución a 10 años. Revista Peruana de Reumatología 1996; 2(3), suplemento 45. Resumen D7.
- 137 Velarde G, Calvo A, León G, Angulo J. Derrame pericárdico en artritis reumatoide en el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Revista Peruana de Reumatología 1997; 3: 105-113.
- 138 Drago Silva J. Manifestaciones cardiovasculares en artritis reumatoide; tesis de Bachiller en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1984.
- 139 Maruenda J, Calvo A, Diaz J y Silcani A. Compromiso pulmonar en artritis reumatoide. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 11.
- 140 Castro F, Guardia M, Angulo J. Compromiso ocular en artritis reumatoide. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 10.
- 141 Villacorta R, Barrantes M, Ríos M. Alteraciones cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide: estudio clínico, electrocardiográfico, radiológico y ecográfico. Revista Peruana de Reumatología 2001; 7(2): 17-24.
- 142 Cucho M, Acevedo E, Sánchez C, Pastor C, Alfaro J, Fujimoto G, Sánchez A, Anicama W. Biopsia de grasa subcutánea en el diagnóstico de amiloidosis secundaria en artritis reumatoide. Revista Peruana de Reumatología 1998; 4(2): suplemento 99. Resumen 1.
- 143 Ponce de León D, Acevedo E, Sánchez A, Cucho M, Alfaro J, Perich R et al. Frecuencia y patrón de localización de la tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide en el HNGAI. Revista Peruana de Reumatología 2004; 10(2): suplemento 21. Resumen G.
- 144 Gamboa R, Gutiérrez C, Acevedo E, Sánchez A, Sánchez C, Pastor C et al. Tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide: estudio de cohorte. 2004; 10(2): suplemento 22. Resumen I.
- 145 Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gómez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76: 960-977.
- 146 Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 3-5.
- 147 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly Methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998; 41: 1552-63.
- 148 Angulo J. Los Nuevos Fármacos Sintéticos para el Manejo de la Artritis reumatoide. Revista de la Sociedad Peruana de Reumatología 2014; 20: 7-45.
- 149 Angulo J, León G, Castro F, O'Donovan A, Zapata J. Animalaricos en artritis reumatoide. Valoración de beneficio como remisivo de primera o segunda elección. Libro de resúmenes del IV Congreso Nacional de Reumatología 1986. Resumen 39.
- 150 Angulo J, León G, Zapata, O'Donovan A, J. Castro F. D-Penicilamina en artritis reumatoide. Valoración de beneficio como remisivo de primera o segunda elección. Libro de resúmenes del IV Congreso Nacional de Reumatología 1986. Resumen 4.
- 151 Angulo J, Becerra F, Vera E y León J. Pulsos de Methotrexate oral en mestizos peruanos con artritis reumatoide. Libro de resúmenes del IV Congreso Nacional de Reumatología 1986. Resumen 43.
- 152 Angulo J y León G. Pulsos de Methotrexate oral en artritis reumatoide. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 15.
- 153 Angulo J y León G. Gómez L, Zapata J. Efecto adverso pulmonar en pulsoterapia oral de Metotrexato en artritis reumatoide. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 18.
- 154 Angulo J, León G, Gómez L, Castro F, Ugaz M. Evaluación retrospectiva de diversos fármacos antirreumáticos de acción lenta. Libro de resúmenes del V Congreso Nacional

- de Reumatología. Lima, del 26 al 30 de setiembre de 1988. Resumen 21.
- 155 Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gómez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martín-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 573-86.
- 156 Angulo J y Carranza M. Infliximab en artritis reumatoide (Juvenil y del Adulto): Factor Económico atentando contra la Eficacia Sostenida. XII Congreso Nacional de Reumatología, Lima. Revista de la Sociedad Peruana de Reumatología 2002(2). Resumen 27, p. 37.
- 157 Brenol CV, Nava JI, Soriano ER. Proper management of rheumatoid arthritis in Latin America. What the guidelines say? *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 Suppl 1: S51-5.
- 158 Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Pons-Estel BA, Massardo L, Caballero-Uribe CV, Achurra-Castillo AF, Barile-Fabris LA, Chávez-Corrales J, Díaz-Coto JF, Esteva-Spinetti MH, Guibert-Toledano M, Palazuelos FI, Keiserman MW, Lomonte AV, Mota LM, Pineda Villaseñor C, Alarcón GS; GLADAR (Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide). Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1097-9.
- 159 Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite Methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1390-400.
- 160 Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1-26.
- 161 Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Ng CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 357-375.
- 162 Kremer JM. Methotrexate and Leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 14-26.
- 163 Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, Byrne VM, Kaymakjian MV, Strand V. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with Methotrexate and Leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-8.
- 164 Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, Luggen M, Keystone E, Bathon J, Kavanaugh A, Ruderman E, Coleman P, Curtis D, Kopp E, Kantor S, Weisman M, Waltuck J, Lindsley HB, Markenson J, Crawford B, Fernando I, Simpson K, Strand V. Combination Leflunomide and Methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1521-31.
- 165 Qu C, Lu Y, Liu W. Severe bone marrow suppression accompanying pulmonary infection and hemorrhage of the digestive tract associated with Leflunomida and low-dose Methotrexate combination therapy. *J. Pharmacol Pharmacother* 2017; 8: 35-37.
- 166 Toth P, Bernd R. Severe leukopenia in a rheumatoid arthritis patient treated with a Methotrexate/Leflunomide combination. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54: 152-4.
- 167 Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, Burnet S, de Jager J, Scott J, Zochling J, Littlejohn G. The SMILE study -- safety of Methotrexate in combination with Leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 228-35.
- 168 Wijesinghe H, Galappatthy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, Hart M, Kelleher P, Senerath U, Fernandopulle R, Weerasesera LP, Wijayarathne LS. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with Methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017; 18: 310.
- 169 Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination Leflunomide and Methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8: 172-179.
- 170 Alves JA, Fialho SC, Morato EF, Castro GR, Zimmermann AF, Ribeiro GG, Neves FS, Pereira IA. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with Leflunomide and Methotrexate. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011; 51: 141-4.
- 171 Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI, Lee JH, Yoo WH, Lee SI. Combination treatment with Leflunomide and Methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 11-4