

Artritis reumatoide

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2016

614+616+615+616(866)

M665 Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica, Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normalización-MSP; 2016

72 p: tabs:gra: 18 x 25cm.

ISBN 978 9942 22 097 4

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Salud Pública | 4. Tratamiento |
| 2. Artritis reumatoide | 5. FARME |
| 3. Diagnóstico | 6. Criterios de referencia y contrareferencia |

Dirección Nacional de Normalización
Av. República de El Salvador N° 36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: (593-2) 381-4400
www.salud.gob.ec

Edición general: Dirección Nacional de Normalización – MSP

Esta Guía de Práctica Clínica ha sido adaptada por un grupo de profesionales especialistas multidisciplinares de las instituciones del Sistema Nacional de Salud, expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normalización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide.

Esta guía expresa recomendaciones concretas, precisas que permiten la identificación temprana de la artritis reumatoide del adulto, con la finalidad de establecer un estándar en cuanto al diagnóstico y tratamiento basados en la mejor evidencia científica. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los miembros involucrados en la adaptación han declarado no tener conflictos de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada, sin embargo en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en 2016
ISBN 978 9942 22 097 4



Esta obra está bajo la licencia de Creative Commons de “Atribución-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador”, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Como citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normalización; 2016. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo EP
Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



Ministerio
de Salud Pública

No. 00000 119

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, dispone que la salud es un derecho que garantiza el Estado, mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud;

Que, la citada Constitución de la República, en el artículo 361, prescribe que el Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, quien será responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud; mientras que el artículo 4 de la Ley Orgánica de Salud establece que dicha Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública;

Que, es necesario que los profesionales de la salud dispongan de un documento que contenga recomendaciones clínicas con la mejor evidencia científica disponible, respecto al diagnóstico y tratamiento de la Artritis Reumatoide, con el fin de contribuir en forma temprana a disminuir el daño articular, la morbilidad asociada y mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen; y,

En ejercicio de la atribución conferida por el artículo 154, numeral 1, de la Constitución de la República

ACUERDA:

- Art. 1.- Aprobar y expedir la Guía de Práctica Clínica "Artritis reumatoide".
- Art. 2.- Disponer que la Guía de Práctica Clínica "Artritis reumatoide", se aplique con el carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.
- Art. 3.- De la ejecución y difusión de este Acuerdo Ministerial encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud y de la Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud, a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.
- Art. 4.- El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Quito, Distrito Metropolitano a,

27 OCT. 2016


Dra. Margarita Beatriz Guevara Alvarado
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Revisado	Dr. Juan Alvarado	Dirección Nacional de Consultoría legal	Director	
Elaboración	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Coordinadora de Gestión interna	

ES FIEL COPIA DEL DOCUMENTO QUE CONSTA EN EL ARCHIVO
DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE SECRETARÍA GENERAL AL QUE
ME REMITO EN CASO NECESARIO. LO CERTIFICO EN
QUITO A, 07 NOV. 2016

SECRETARÍA GENERAL
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA



Autoridades del Ministerio de Salud Pública

Dra. Margarita Guevara , Ministra de Salud Pública.

Dra. Verónica Espinosa, Viceministra de Gobernanza y Vigilancia de la Salud.

Dra. Jakeline Calle, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud.

Dra. Martha Gordón, Directora Nacional de Normatización

Edición general

Dirección Nacional de Normatización, MSP

Equipo de redacción y autores

Dra. Sara Vargas, médica reumatóloga, Hospital Universitario - Omni Hospital, Guayaquil. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Dr. José González, médico reumatólogo, Hospital Docente de la Policía Nacional G2, Guayaquil. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Dr. Mario Moreno, médico reumatólogo, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Dra. Claudia Vera, médica reumatóloga, Universidad Católica de Guayaquil. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Equipo de revisión y validación

Dr. Carlos Vallejo, médico reumatólogo, docente PUCE, Quito.

Dr. Rómulo Villacís, médico reumatólogo, jefe de servicio IESS, Quito.

Dra. Ma. Eugenia Gómez, médica reumatóloga, IESS, Quito.

Dra. Pierina León, médica reumatóloga, IESS Cuenca

Dr. José Montes, médico reumatólogo Hospital IESS, Manta

Dra. Wendy Calapaqui, médica reumatóloga, IESS Batán

Dr. Andrés Zúñiga, médico reumatólogo, Hospital Luis Vernaza.

Dr. Carlos Ríos, médico reumatólogo, CERER

Dr. Claudio Galarza, médico reumatólogo, UNERA

Dr. Dionisio Pérez, médico reumatólogo, Hospital Abel Gilbert Pontón

Dr. Faud Terán, médico reumatólogo-profesor, USFQ, Quito

Dra. Ruth Almeida, médica reumatóloga, Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS

Dr. Lázaro Robaina, médico traumatólogo, Hospital de Guayaquil

Dr. Byron Chanatasig, médico reumatólogo, Hospital Rodríguez Zambrano

Dr. Kelvin Mendoza, médico reumatólogo, Hospital Verdi Cevallos Balda

Dra. Ivonne Quezada, médica reumatóloga, Hospital Eugenio Espejo

Dra. Elena Alcívar, médica fisiatra, Hospital Guayaquil
Dr. Jorge Gutiérrez, médico familiar y comunitario, Distrito 8 Pascuales – MSP
Dra. Mercedes Cárdenas, médico familiar, UO-CS El Fortín-MSP
Dr. Jhans Hidalgo, médico familiar, Hospital San Francisco
Dra. Yandria García, médico familiar, Unidad Operativa San Rafael
Dr. Milton Cisneros, médico general, Distrito 09D08 - Pascuales 2 – MSP
Dra. Alicia Atencia, médico general, Distrito 5 CS Sauces 3 – MSP
Dra. Ximena Raza, magíster en salud pública, Dirección Nacional de Normatización
Md. Daniel Ruiz, analista, Dirección Nacional de Normatización
Dra. Silvia Álvarez, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Dra. Zoila Salazar, Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud-MSP
Dra. María Belén Mena, Docente Universidad Central del Ecuador
Q.f Jacob Flores, analista. Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Bqcl. Brenda Atti, analista. Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos

Contenido

1. Descripción de esta guía	9
2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica	10
3. Clasificación Internacional de Enfermedades - CIE-10 (5)	10
4. Introducción	11
5. Justificación	12
6. Objetivo general	12
7. Objetivos específicos	12
8. Alcance	12
9. Glosario de términos académico-científicos	13
10. Aspectos metodológicos	16
11. Historia natural de la enfermedad de la AR	17
12. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados	19
13. Evidencias y recomendaciones	20
14. Abreviaturas	38
15. Referencias	39
16. Anexos	53

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la clasificación de la artritis reumatoide.	19
Tabla 2. Clasificación fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).	25
Tabla 3. Escala de gradación de evidencia Shekelle.	54
Tabla 4. Criterios revisados por el Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del estado funcional en la artritis reumatoide.	55
Tabla 5. Medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide.	56
Tabla 6. Criterios de remisión ACR/EULAR 2010.	59
Tabla 7. Características de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).	59
Tabla 8. Características de los medicamentos biológicos.	60
Tabla 9. Características de otros medicamentos biológicos.	60
Tabla 10. Vida media de FARME biológicos.	61
Tabla 11. Factores de mal pronóstico en AR temprana.	61
Tabla 12. Factores de riesgo para osteoporosis.	62

1. Descripción de esta guía

Título	Artritis reumatoide
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Dirección Nacional de Normatización. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.
Código CIE-10	M05 Artritis reumatoide seropositiva M05.9 Artritis reumatoide seropositiva, sin especificar M06 Otras artritis reumatoides M06.0 Artritis reumatoide seronegativa
Categoría de la GPC	Primer nivel de atención diagnóstico y tratamiento Segundo y tercer nivel diagnóstico, tratamiento y acciones específicas.
Profesionales de la salud	Esta guía está dirigida al grupo de profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con esta patología: médicos generales, internistas, familiares, reumatólogos, traumatólogos, fisiatras, terapeutas físicos y ocupacionales, personal de enfermería, estudiantes en ciencias de la salud y personal relacionado en la atención médica.
Usuarios potenciales	Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, auditores médicos, educadores sanitarios y profesionales de salud en formación.
Población blanco	Personas adultas con artritis reumatoide
Intervenciones y acciones consideradas	Diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide en adultos
Metodología	Esta guía fue adaptada por medio de la metodología ADAPTE 2.0, (1) a partir de las siguientes guías de práctica clínica: – Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología. 2013. (2) – Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. México. 2010. (3) – National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for management and treatment in Adults. NICE Clinical Guidelines. 2009. (4) Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia científica publicada desde el período 2009-2016 con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y guía de práctica clínica para adaptarse. Método de validación de la guía: revisión por pares. Validación: Sistema Nacional de Salud, Dirección Nacional de Normatización.

Título	Artritis reumatoide
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Conflicto de interés	Todos los miembros del equipo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica.
Actualización	A partir de la fecha de edición, cada 3 años, o según avances científicos en el tema.

2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica

1. ¿Cuáles son los signos y síntomas que sugieren el diagnóstico de artritis reumatoide del adulto?
2. ¿Cuáles son los criterios actuales de clasificación de artritis reumatoide del adulto?
3. ¿Cuáles son los estudios de imagen y laboratorio que permiten confirmar el diagnóstico de artritis reumatoide del adulto?
4. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la artritis reumatoide del adulto?
5. ¿Cuáles son las recomendaciones en situaciones especiales: embarazo, tuberculosis, infecciones por VIH, hepatitis B y C, cirugías electivas y vacunas?
6. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contrareferencia del paciente adulto con artritis reumatoide?

3. Clasificación Internacional de Enfermedades - CIE-10 (5)

M05 Artritis reumatoide seropositiva

[Para el código de sitio ver las sub clasificaciones antes de M00–M25]

Excluye: artritis reumatoide (de la):

- columna vertebral (M45)
- juvenil (M08.–)
- fiebre reumática (I00)

M05.9 Artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación

M06 Otras artritis reumatoides

[Para el código de sitio ver las sub clasificaciones antes de M00–M25]

M06.0 Artritis reumatoide seronegativa

Punto y guión (-) Indica que existe un cuarto carácter y debe ser buscado en la categoría apropiada. El cuarto carácter del código de una sub categoría está remplazado por un guión.

4. Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por inflamación poliarticular, simétrica y bilateral que compromete pequeñas y grandes articulaciones. (6)

Es la artritis inflamatoria más frecuente con una prevalencia global de 0.5 al 1 % (7) y en América Latina de 0.4%. (8) Al momento no se dispone de datos a nivel nacional sobre la prevalencia e incidencia de esta enfermedad.

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de alrededor de los 40 años, con una relación mujer-hombre entre 2:1 y 3:1 a nivel mundial, aunque a nivel de latinoamérica se ha encontrado una relación mujer-hombre hasta de 8:1. (6,8,9)

Es considerada una enfermedad grave que tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes desarrollan una enfermedad progresiva, con daño estructural, deterioro de su capacidad funcional, laboral y un aumento significativo de la morbilidad. (10)

El diagnóstico de artritis reumatoide es clínico. Actualmente se dispone de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR) publicados en el año 2010, que permiten detectar tempranamente pacientes con esta enfermedad. (11)

El principal objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide es lograr la remisión o, por lo menos, actividad baja de la enfermedad. El desafío actual es diagnosticarla tempranamente e iniciar un tratamiento oportuno y eficaz a fin de evitar y retardar el daño articular, mejorar la calidad de vida y disminuir morbilidad. (4)

En esta Guía de Práctica Clínica se presentan las principales recomendaciones y evidencias sobre el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del adulto, incluyendo situaciones especiales, y además criterios de referencia y contrareferencia.

5. Justificación

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, progresiva y discapacitante que incrementa la morbimortalidad de las personas que la padecen. Tiene un gran impacto socio económico ya que afecta la productividad laboral del paciente, disminuye el ingreso familiar y conlleva altos gastos médicos. La incapacidad funcional limita las actividades de la vida diaria y requiere en muchas ocasiones la asistencia de otras personas. (6,7)

La importancia de adaptar una Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento oportunos de la artritis reumatoide radica en la necesidad de optimizar recursos, de exámenes complementarios, racionalizar el uso de medicamentos y alcanzar la pronta reinserción del paciente a la vida productiva y social, para lo cual se basará en la mejor evidencia científica disponible y en la estandarización de medidas de apoyo y cuidados generales del paciente.

6. Objetivo general

Proporcionar a los profesionales de la salud recomendaciones clínicas con la mejor evidencia científica disponible para lograr el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, que contribuya en forma temprana a disminuir el daño articular, la morbimortalidad asociada y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

7. Objetivos específicos

1. Identificar las manifestaciones clínicas que sugieren la sospecha diagnóstica de artritis reumatoide del adulto.
2. Determinar los exámenes complementarios necesarios para el diagnóstico y seguimiento de la artritis reumatoide del adulto.
3. Iniciar en forma temprana y oportuna el tratamiento farmacológico y no farmacológico e implementar un manejo interdisciplinario para brindar una atención integral.
4. Establecer los criterios de referencia y contrareferencia.

8. Alcance

Esta Guía de Práctica Clínica está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de los pacientes con artritis reumatoide en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud.

9. Glosario de términos académico-científicos

Actividad de la enfermedad: evidencia clínica y de laboratorio de actividad inflamatoria de la enfermedad. (3)

Artralgia: dolor articular sin evidencia de inflamación en la articulación. (3)

Artritis: inflamación articular acompañada de rigidez articular, y limitación de la función de la articulación afectada. (3)

Artritis reumatoide temprana: enfermedad inflamatoria poli articular definida como artritis reumatoide y con tiempo de evolución menor a 6 meses. (12)

Biológicos: aquel medicamento de uso y consumo humano obtenido a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, los productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas y, la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros. (13)

Biosimilares: medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia. (13)

Clase funcional: clasificación que se realiza de acuerdo a las actividades que el paciente puede realizar y a las limitaciones que tiene al hacerlo. (14)

DAS28 - Disease Activity Score 28: índice compuesto para la evaluación del grado de actividad de la enfermedad que comprende: número de articulaciones dolorosas; número de articulaciones tumefactas; velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR); evaluación global de la enfermedad por el paciente con la escala visual análoga (EVA). (2,3,15)

Descenso escalonado: descenso progresivo y gradual de los medicamentos en aquellos pacientes que lograron el objetivo terapéutico (remisión de la enfermedad) con el tratamiento. (2)

Disminución del espacio articular: disminución de la altura de la interlinea articular visible en las radiografías.

Erosiones: pérdida de la continuidad de la cortical en los huesos que integran la articulación. (3)

Factores de mal pronóstico: son aquellos factores sociodemográficos, genéticos, factores dependientes de la enfermedad, factores dependientes del tratamiento y factores psicológicos y sociales que nos permitirán hacer una estimación del pronóstico de la enfermedad. (16)

Fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME): medicamentos que interfieren en el proceso, modifican la evolución, disminuyen la progresión y disminuyen o revierten la sintomatología de la enfermedad. Estos medicamentos inhiben el daño articular y disminuyen los niveles de autoanticuerpos produciendo: menor incapacidad y mejor calidad de vida. (17–21)

Fisioterapia: uso de medios físicos (calor, corriente eléctrica, etc.) con fines de tratamiento. (3)

Índice simple de actividad de la enfermedad (SDAI, por sus siglas en inglés): consta de la sumatoria de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28), evaluación global de la enfermedad por EVA realizada tanto por el paciente como por el médico (0 a 10 cm) y el valor de la PCR [miligramos sobre decilitro (mg/dL)] y tiene una buena correlación con el DAS28. (22)

Índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI, por sus siglas en inglés): consta de la sumatoria de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28), evaluación global de la enfermedad por EVA realizada tanto por el paciente como por el médico (0 a 10 cm). Su cálculo es inmediato y simple, y demostró una buena correlación con el DAS28 y el SDA. (23)

Índice de actividad simplificado (IAS): modificación del SDAI, se calcula mediante la sumatoria de: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el paciente (0-10 cm), evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el médico (0-10 cm) y VSG (mm/primer hora)/10. (24)

Infección tuberculosa latente: estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. (25,26)

Intercambiabilidad: práctica médica que consiste en cambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente con el consentimiento del médico que la prescribe. (2)

Monoterapia inicial: inicio del tratamiento con un solo FARME. (2)

Monoterapia secuencial: consiste en la rotación o cambio a otro FARME, en caso de no obtener una buena respuesta con el primer FARME. (2)

Rango de movimiento: amplitud del arco de movilidad de una articulación. (3)

Reactantes de fase aguda: son aquellos que aparecen o varían su concentración en más de un 25% en presencia de un proceso inflamatorio, independientemente de la causa y no tienen valor en el diagnóstico de artritis reumatoide. (16,27)

Remisión: ausencia clínica y de laboratorio de actividad inflamatoria de la enfermedad. (3,28)

Respuesta satisfactoria: respuesta “suficiente” sin alcanzar la remisión completa. (3)

Rigidez matutina: dificultad para iniciar el movimiento articular al levantarse o luego de estar en una posición por tiempo prolongado y se la mide en minutos. (3)

Sustitución: práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de su prescripción. (2)

Terapia combinada intensiva con esteroides: tratamiento combinado con dos FARME en forma simultánea asociada a moderadas o altas dosis de esteroides (protocolo Cobra light y COBRA, respectivamente). Esta modalidad implica un descenso progresivo de los esteroides y FARME. (2)

Terapia combinada: tratamiento con dos o más FARME en forma simultánea. (2)

Terapia combinada de inicio con agentes biológicos: tratamiento combinado con FARME y agentes biológicos desde el inicio. (2)

Terapia puente: manejo farmacológico que disminuye las manifestaciones clínicas de la enfermedad hasta que los FARME inicien su efecto terapéutico. (3)

Tratamiento aditivo: adición de un FARME (biológico o no biológico) en pacientes que no responden al tratamiento instaurado. (2)

Tratamiento combinado inicial con FARME: tratamiento con 2 o más FARME en forma simultánea desde el inicio. (2)

Tratamiento dirigido hacia el objetivo: estrategias de tratamiento en las cuales el médico trata al paciente para conseguir un objetivo específico, que en el caso de la AR, es alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad. (29)

Ventana de oportunidad: momento oportuno para el inicio de tratamiento antes de que se inicie un daño articular permanente. (3)

10. Aspectos metodológicos

La presente guía está elaborada con las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de la artritis reumatoide. El equipo de trabajo para la adaptación de la guía comprende un grupo de profesionales reumatólogos miembros activos de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología y el apoyo metodológico del equipo de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública.

La metodología de esta guía se elaboró a través de la herramienta ADAPTE 2.0 (1) que permite promover el desarrollo y el uso de Guías de Práctica Clínica a través de la adaptación de las directrices existentes. Se utilizaron 14 herramientas que facilitaron el proceso de adaptación. Todos los miembros del equipo que se encargó de la adaptación de la guía declararon sus potenciales conflictos de interés.

El tema de la guía a desarrollarse se sometió a los criterios de calificación del BAREMO y el resultado indicó una prioridad alta. (30)

Las preguntas clínicas utilizaron el formato paciente, intervención, comparación y resultado/outcomes (PICO). Estas preguntas clínicas se realizaron para guiar la información científica del proceso de búsqueda y facilitar el desarrollo de las recomendaciones por el grupo desarrollador de la guía dirigidas al diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del adulto. Las preguntas PICO (31) fueron estructuradas y revaloradas por el equipo de trabajo.

El grupo estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines International Networks, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network. También realizó un proceso específico de búsqueda en Medline-Pubmed, Tripdatabase, Cochrane Library.

El equipo seleccionó como material de partida Guías de Práctica Clínica con los siguientes criterios:

1. En idiomas inglés y español
2. Metodología de medicina basada en evidencias. (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados).
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones.

4. Publicación y actualización reciente. (2009-2016)
5. Pacientes adultos con criterios para artritis.

Se excluyeron las guías en las que no se comprobó la metodología basada en evidencias, y aquellas que incluían pacientes con artritis idiopática juvenil y otras formas de artritis inflamatorias. Se encontraron 1164 documentos obtenidos a través de búsquedas en bases de datos y 275 documentos identificados a través de otros recursos (Google), en total 1439 registros, de los cuales se excluyeron 11 duplicados, 1386 textos y títulos incompletos, 33 publicados antes del 2009, y focalizadas en subgrupos, 4 por baja calidad metodológica, obteniendo un total de 5 guías de diagnóstico y tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto seleccionadas para ser calificadas con el instrumento AGREE II (32) y que representan la base para la construcción de la presente guía. (Ver anexo 1)

El documento elegido tras la calificación metodológica fue el de la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE): "Rheumatoid Arthritis. National Clinical Guideline for management and treatment in Adults (2009)".* (4) Este documento es una adaptación parcial de esta guía clínica. Se usaron las otras 4 guías como apoyo para la formulación de recomendaciones que no respondían a las preguntas desarrolladas por el equipo de trabajo de la guía, principalmente la de la Sociedad Argentina de Reumatología: "*Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea 2013*" (2) y la guía clínica de la Secretaría de Salud de México "*Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto 2010*". (3)

11. Historia natural de la enfermedad de la AR

La etiología de la artritis reumatoide está asociada a una predisposición genética (epítotope compartido) agregada a determinados factores de riesgo como el tabaquismo, enfermedad periodontal, etc. Es más frecuente en mujeres que en varones y tiene una incidencia mayor entre los 30-50 años. (6)

Su diagnóstico es clínico, apoyado con pruebas de laboratorio e imagen. A todo paciente con inflamación de una o más articulaciones se debe solicitar reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva y/o velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado (Anti-CCP, por sus siglas en inglés). (3)

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades con compromiso articular como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondiloartritis, osteoartritis, artritis virales, etc. En cada una de estas enfermedades una adecuada historia clínica, examen físico y estudios complementarios nos permitirán hacer una correcta diferenciación de las mismas. (3)

Existen varias formas de presentación de la enfermedad, pueden ser seropositivas o seronegativas de acuerdo a la presencia o no del FR o del Anti-CCP. De acuerdo a su evolución puede ser monocíclica, policíclica o progresiva, y según el número de articulaciones comprometidas puede ser poliarticular, oligoarticular y más rara la monoarticular. (6,7)

La inflamación y proliferación de la membrana sinovial de la articulación produce dolor y tumefacción; si esta inflamación articular se hace persistente, conducirá a una destrucción articular progresiva ocasionando deformidad e incapacidad funcional. El daño articular es proporcional a la intensidad y duración del proceso inflamatorio, de ahí la importancia de suprimir temprana y oportunamente el mismo y poder modificar su historia natural. Como enfermedad sistémica puede producir manifestaciones extra articulares como vasculitis, fibrosis pulmonar, afectación ocular, entre otras. (4)

La artritis reumatoide es una enfermedad grave que disminuye la expectativa de vida y produce discapacidad. La mayoría de pacientes sufre una enfermedad crónica persistente con exacerbaciones y apenas un 10% remite en forma espontánea o en cortos periodos de tratamiento. Aproximadamente un 50% de pacientes tendrá clase funcional III/IV al cabo de 10 años de enfermedad, un 33% no podrá trabajar en 5 años y la expectativa de vida está reducida 5-10 años. (10)

Clasificación de la artritis reumatoide

El Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/ EULAR), emitieron en el año 2010 los criterios de clasificación de la AR. (11)

Estos criterios son de clasificación y no de diagnóstico. Nos permiten diferenciar la artritis reumatoide de otras enfermedades reumáticas como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondiloartritis, osteoartritis y otras. (2)

Criterios 2010 del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación de la AR

Criterios de clasificación para la artritis reumatoide (algoritmo basado en puntuación: sumar la puntuación de las categorías A-D; una puntuación de $\geq 6/10$ es necesaria para la clasificación de un paciente con AR definida).

Paciente que:

- a) Tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definida (tumefacción)
- b) Con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la clasificación de la artritis reumatoide.

Criterio diagnóstico	Puntuación
A. Compromiso articular	
1 articulación grande*	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas** (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
B. Serología	
FR negativo y Anti-CCP negativo	0
FR positivo bajo *** o Anti-CCP positivo bajo	2
FR positivo alto o Anti-CCP positivo alto	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)	
PCR Normal y VSG normal	0
PCR Anormal o VSG anormal	1
D. Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

*Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas, tobillos

**Articulaciones pequeñas: carpos, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), 2da a 5ta metatarsfalángicas, interfalángica del pulgar. (11)

*** negativo: valores menor o igual al límite superior normal para el laboratorio usado

Positivo bajo: valor mayor al límite superior normal pero menor a tres veces el límite superior del valor normal usado

Positivo alto: mayor a tres veces el límite superior normal para el laboratorio usado.

Adaptado de: Aletaha, D et al. 2010. (11)

12. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados

En este documento el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas.

Las recomendaciones se encuentran sustentadas por evidencia calificada. Para la evidencia y recomendación se colocó la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación (ver anexo 2).

El símbolo “✓” representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo desarrollador de la guía acuerda. Por lo general, son aspectos prácticos acerca de los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Símbolos empleados en esta GPC

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓

13. Evidencias y recomendaciones

Diagnóstico

Evaluación clínica

Evidencias / Recomendaciones	Nivel / Grado
La evaluación clínica de un paciente con artritis reumatoide de reciente inicio debe considerarse como una prioridad. (3,33)	E: III
En los dos primeros años de evolución de la artritis reumatoide, se produce daño articular grave e irreversible.(3,34–36)	E: III
El tratamiento temprano del paciente con artritis reumatoide aumenta la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y disminuir el daño estructural. (3,16,37)	E: III
La artritis reumatoide de reciente inicio se debe sospechar en todo paciente con signos y síntomas de al menos 6 semanas de duración que presente (3,38,39): – Tres (3) o más articulaciones inflamadas – Artritis en manos (interfalángicas proximales, metacarpofalángica, carpos) – Rigidez articular matutina de 30 minutos o más – Dolor a la compresión lateral de articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas (Signo de Morton), con afección simétrica.	E: III
Aquellos pacientes que presenten artritis de más de tres articulaciones, deben ser referidos a evaluación por un médico reumatólogo, idealmente dentro de las seis semanas de inicio de los síntomas.(3,16)	R: C
El dolor será evaluado por el propio paciente y la intensidad del dolor puede ser cuantificada a través de la escala visual análoga del dolor. (3,40–42) (Ver anexo 3)	R: C
La actividad inflamatoria se evalúa mediante (16,40,41): – El recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. – Evaluación del dolor. – Evaluación global de la enfermedad por el médico y el paciente. – Determinación de reactantes de fase aguda.	R: C
Se recomienda la utilización de índices compuestos que evalúan la actividad de la enfermedad (DAS28, SDAI, CDAI). (16,22,23,43–49) (Ver anexo 4, tabla 5)	R-C
Se recomienda evaluar el grado de actividad inflamatoria en intervalos de uno a tres meses, hasta alcanzar la remisión o baja actividad de la enfermedad.(16,50)	R-B
Para predecir deterioro funcional y discapacidad laboral se dispone del cuestionario para evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés), instrumento de autoevaluación estandarizada (16,51,52) (Ver anexo 5)	E: III

Signos y síntomas

Dolor e inflamación de una o más articulaciones por 6 o más semanas, en las articulaciones del carpo, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales que no pueda ser explicado por otra causa (osteoartritis, trauma, etc.) (38,39)	E-III
Los criterios para predecir el desarrollo de AR en pacientes con artritis de reciente inicio son (16,53): – Duración de síntomas mayor a 6 semanas. – Rigidez matutina mayor o igual a 1 hora. – Artritis de tres o más articulaciones. – Dolor a la compresión lateral de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. – Presencia de FR positivo y/o Anti CCP positivo. – Erosiones tempranas en radiografías de manos y pies.	E-III
El diagnóstico diferencial de un paciente con artritis reumatoide incluye (54): – Otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo. – Infecciones. – Osteoartritis. – Gota y otras por depósito de cristales. – Síndromes paraneoplásicos, etc.	E:III
En el paciente con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide, se debe documentar (3): – grado de actividad de la enfermedad, – estado funcional, daño estructural (lesiones radiológicas). – presencia de manifestaciones extra articulares.	R-C

Estudios de laboratorio

A los pacientes con artritis reumatoide se les debe realizar los siguientes exámenes (55–58): – Biometría hemática. – Reactantes de fase aguda: PCR y VSG. – Factor reumatoide (FR). – Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). – Pruebas de función hepática (AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina). – Perfil lipídico. – Función renal (creatinina). – Calcio. – Análisis elemental de orina.	R-C
Los reactantes de fase aguda: VSG y PCR, tienen una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. (55)	E-IIa
La PCR es más específica que la VSG. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad y daño radiológico a 5 años. (59–67)	E-IIa
La presencia de FR positivo predice el desarrollo de artritis reumatoide y la aparición de erosiones. La persistencia de títulos elevados se asocia a mal pronóstico de la enfermedad. (68–72)	E-IIa

Anti-CCP tiene mayor especificidad que FR, se asocia al desarrollo de erosiones y a una enfermedad persistente. Se recomienda su determinación en artritis reumatoide de reciente inicio o en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. (73–78)	E:IIb R: B
Se recomienda solicitar anti-CCP en los pacientes con poliartritis y FR negativo. (2,4)	R: D
La existencia en un paciente de FR y Anti-CCP tiene un valor predictivo positivo para artritis reumatoide del 100%. (77,78)	E-III

AST: aspartato aminotransferasa. **ALT:** alanino aminotransferasa. **GGT:** gamma glutamiltransferasa.

Estudios de imagen

Se recomienda realizar radiografías simples postero anterior de manos, pies y estándar de tórax en la evaluación inicial de todo paciente con sospecha de artritis reumatoide. (16)	R-C
Se deben solicitar anualmente, durante los primeros tres años radiografías de manos y pies. (16)	R-C
Se solicitará radiografía del segmento articular que el médico considere necesario.	✓
Se recomienda buscar en las radiografías de manos y pies los siguientes signos radiológicos (2,16,79–83): – Disminución del espacio articular y – Erosiones marginales. Estos aparecen hasta en el 75% de los pacientes durante los dos primeros años de enfermedad.	E: III R: C
El ultrasonido permite valorar sinovitis y detectar erosiones tempranamente, por lo que es recomendada para el diagnóstico de artritis reumatoide. (84–88)	E: III
El ultrasonido articular ha demostrado una mayor sensibilidad que la radiografía simple para identificar erosiones a nivel de carpos, metacarpofalanges, interfalanges proximales y metatarsfalanges. (89)	E:IIb
Se recomienda realizar ultrasonido articular ante la duda de sinovitis al examen físico. El hallazgo de sinovitis, derrame o erosiones podría modificar el manejo terapéutico del paciente. (90,91)	R: C
La resonancia magnética (RM) es más sensible que la radiografía convencional en la detección temprana de sinovitis, erosiones, edema óseo y alteraciones tendinosas. (92–94)	E-III
La RM puede ser útil para el diagnóstico de artritis reumatoide en determinados casos. Debe ser solicitada según criterio médico.	✓
No se recomienda el uso rutinario de RM.	✓

Tratamiento

Todo paciente con diagnóstico de artritis reumatoide debe ser referido al médico especialista reumatólogo si no ha sido referido antes. Antes o durante el manejo de un o una paciente con artritis reumatoide, se debe conformar un equipo multidisciplinario que incluya al menos al

médico reumatólogo a cargo, fisioterapista, psicólogo y terapeuta ocupacional. El manejo de los pacientes con artritis reumatoide debe ser consensuado entre la persona afectada, el médico reumatólogo a cargo y el equipo multidisciplinario, siempre tomando en cuenta la carga de la enfermedad, el contexto social, las preferencias del o la paciente y los costos en salud. (95)

Todo paciente con artritis reumatoide debe ser manejado por un equipo multidisciplinario que contenga profesionales de la salud en al menos las siguientes áreas: – Reumatología. – Fisioterapia. – Terapia Ocupacional. – Psicología.	✓
El objetivo del tratamiento (remisión o al menos baja actividad de la enfermedad) debe ser alcanzado dentro de los seis meses de tratamiento. En los primeros tres meses se debe evaluar la respuesta (reducción de la actividad de la enfermedad, por ejemplo de alta actividad a moderada actividad). (28,95,96)	E: III
En caso de no presentar mejoría alguna a pesar del uso de FARME a dosis máximas, se considerará el cambio de tratamiento. (95)	R: C
Se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento (97): – Biometría hemática. – Pruebas de función hepática. – Pruebas de función renal. – Radiografía de tórax. – Descartar hepatitis B, C. – VIH en pacientes con alto riesgo. – Descartar tuberculosis activa. – Controles durante el tratamiento de BH, pruebas de función hepática, pruebas de función renal cada 4 semanas durante el ajuste de dosis y después cada 8 a 12 semanas.	R: C
Los principios claves en el manejo del paciente con artritis reumatoide son (97): 1. Diagnóstico temprano. 2. Tratamiento oportuno. 3. Manejo por reumatólogo. 4. Dirigido hacia el objetivo (remisión o bajo nivel de actividad). 5. Manejo individualizado. 6. Seguimiento periódico durante el curso de la enfermedad. 7. Considerar comorbilidad. 8. Adaptado a la realidad de la práctica clínica.	E: III

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y corticoides

Los medicamentos antiinflamatorios (AINEs y corticoides) para la artritis reumatoide pueden ser prescritos en cualquier nivel de atención en salud (ver anexo 8). Son particularmente útiles cuando el paciente no recibe una pronta atención por un médico reumatólogo o mientras se hace efectiva la respectiva referencia. Sin embargo, al momento del tratamiento

por el especialista, los medicamentos antiinflamatorios deben necesariamente asociarse a los FARME.

Evidencia y Recomendaciones sobre el uso de AINEs y corticoides para artritis reumatoide	Nivel / Fuerza
AINEs	
Los AINEs son útiles para el alivio del dolor e inflamación pero no modifican el curso de la AR. Para el tratamiento de la artritis reumatoide se deben prescribir junto a los FARME. (98)	E: III R: C
No existe un AINE más eficaz que otro en el tratamiento de la artritis reumatoide; cualquier AINE puede usarse inicialmente a dosis máxima. Una vez que se tenga control de los síntomas, deben emplearse a la menor dosis y por el menor tiempo posible ya que los efectos adversos dependen de la dosis y duración de la medicación. (16,99,100)	E: III R: D
Los AINEs tradicionales tienen similar eficacia que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2). Sin embargo, los fármacos inhibidores selectivos Cox-2 o aquellos con una mayor preferencia por la Cox-2 frente a la ciclooxigenasa 1 presentan un riesgo cardiovascular superior. (3,101–105)	E: Ia
Para pacientes con infarto al miocardio previo se recomienda usar con precaución los AINES y consultar periódicamente con médico cardiólogo por riesgo cardiovascular. (99)	E:IIb
No se recomienda el uso simultáneo de dos o más AINEs, ya que el uso concomitante no aumenta la eficacia, por el contrario incrementa la toxicidad. (3,106–108)	R: C
Los pacientes con riesgo de desarrollar úlceras duodenales asociadas a AINES deben recibir protección gástrica a base de un inhibidor de bomba de protones.(97,109–111)	E: III R: C
Los AINEs menos gastrolesivos son el celecoxib* y el ibuprofeno. Los AINES más gastrolesivos son piroxicam* y ketorolaco. Aquellos que han reportado riesgos relativos intermedios son rofecoxib*, sulindac*, diclofenaco, meloxicam*, ketoprofeno*, naproxeno* e indometacina*. (112)	E:IIb
No se recomienda el uso de nimesulide* para artritis reumatoide por previos reportes de elevado riesgo de hepatotoxicidad (especialmente en niños y mujeres jóvenes). (113–116)	R: D
Corticoides	
Los corticoides reducen el dolor e inflamación. Se usan como terapia puente hasta que el FARME tenga niveles terapéuticos adecuados, indicados en los brotes o recaídas. (97,117–120)	E: Ib R: A
Se recomienda el uso de prednisona o sus equivalentes (16)	R: D
Los corticoides no deben reemplazar el tratamiento con FARME. NO se recomienda los corticoides como monoterapia. (3,95,121)	E: III R: C
Los corticoides deben emplearse a dosis bajas (menor o igual a 10 mg de prednisona o sus equivalentes) y por el menor tiempo posible; de acuerdo a como lo permita la actividad clínica de la artritis reumatoide. (3,95,121)	E: III R: C
En caso de manifestaciones extraarticulares sistémicas graves de la enfermedad se puede usar dosis altas de corticoides.	✓
En los pacientes con artritis reumatoide temprana el uso de dosis bajas de corticoides en combinación con un FARME durante los dos primeros años de enfermedad, ha demostrado mayor probabilidad de remisión y menor daño radiológico. (4,97,122)	E: Ib

Evidencia y Recomendaciones sobre el uso de AINEs y corticoides para artritis reumatoide		Nivel / Fuerza
AINEs		
En los casos que persistan pocas articulaciones con sinovitis a pesar del tratamiento con los FARME, se recomienda realizar infiltraciones articulares con corticoides de liberación prolongada (hexacetonida de triamcinolona* intraarticular, triamcinolona acetónido*), con un máximo de 3-4 infiltraciones por articulación en un año. (97,123–125)		E: Ib R: A
Las infiltraciones articulares con corticoides que requieran mayor frecuencia en su administración por criterio del especialista, deben ser registradas en la historia clínica con las razones que correspondan, después de explicar al paciente el riesgo de efectos adversos.		✓
Se recomienda un control periódico ante la posibilidad de aparición de efectos adversos de los corticoides como: diabetes, hipertensión arterial, cataratas, dislipidemia, osteoporosis (ver anexo 9), infecciones, etc.		✓

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME)

Nomenclatura propuesta de fármacos modificadores de la enfermedad

Tabla 2. Clasificación fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

FARME (fármacos modificadores de la enfermedad)			
FARME sintéticos		FARME biológico	
Sintético convencional:	Sintético dirigido:	Biológico original:	Biológico biosimilar:
Ejemplos: metotrexato, sulfasalazina, hidrocloroquina*, Leflunomida* y otros	Ejemplo: Tofacitinib*	Ejemplo: anti-TNF, anti-CD20, anti-IL6	Ejemplo: biosimilar infliximab

Adaptado de: Smolen, J et al. 2014. (18)

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Se recomienda iniciar tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad una vez confirmado el diagnóstico de artritis reumatoide. (97,126–128) (ver anexo 7, tabla 7)	R: C
La respuesta al tratamiento es mejor cuando se inicia tratamiento con un FARME en los primeros 3 meses de evolución de la artritis reumatoide, si se compara con el tratamiento iniciado después de los 12 meses.(97,127)	E: III

FARME sintéticos convencionales

Metotrexato

El metotrexato (MTX) mejora la capacidad funcional y reduce la progresión radiográfica con un buen perfil de seguridad. Se recomienda al MTX como FARME de primera elección para el tratamiento de la AR. La dosis debe optimizarse con incrementos rápidos hasta 25 mg por semana y asociada a la toma de ácido fólico. (2,16,97,129)	E: Ia R: A
Debido a su mayor biodisponibilidad, la administración de MTX por vía parenteral tiene mayor eficacia que la administración por vía oral. Se recomienda considerar el cambio a la administración por vía parenteral en casos de respuesta inadecuada o toxicidad gastrointestinal. (97)	E: III R: C

Otros

La Leflunomida* (LEF) ha demostrado reducir la actividad de la enfermedad y retardar la progresión radiológica. Su eficacia y su perfil de seguridad a 2 años de tratamiento son comparables con MTX y sulfasalazina (SSZ). (97,130)	E: Ia
En caso de contraindicación o intolerancia al MTX, se recomienda el uso de sulfasalazina o leflunomida*. (97,130)	E: Ia R: A
La dosis de LEF* para el tratamiento de AR es de 20 mg al día. Con dosis de carga de 100 mg día, durante 3 días consecutivos. (3,131)	R: C
La dosis de inicio de SSZ es de 500 mg al día, incrementando 500 mg cada semana hasta llegar a 2 gramos al día. Dosis máxima diaria de 3 g. (3)	E: III

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

En caso de usar LEF*, se recomienda valorar el riesgo-beneficio, mantener una estrecha vigilancia de pruebas hepáticas y seguir las siguientes recomendaciones (132): – No administrar LEF en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. – No administrar LEF en pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT mayor a dos veces el límite superior del rango normal). – Usar con precaución en pacientes que están tomando otros medicamentos que causen daño hepático. – El monitoreo de enzimas hepáticas debe hacerse mensualmente los primeros tres meses y después cuatro veces al año (una vez cada tres meses). – Si la ALT se eleva a más de dos veces el límite superior del rango normal, se debe discontinuar la LEF e iniciar colestiramina para aumentar la velocidad de remoción del medicamento del sistema. El seguimiento se debe valorar con enzimas hepáticas semanalmente hasta conseguir parámetros normales de ALT.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Terapia combinada

Se recomienda terapia combinada en las siguientes situaciones (95,97): • Pacientes con enfermedad temprana activa de moderada a grave, • Persistencia de sintomatología luego de 3 meses de inicio de un FARME y, • En presencia de varios factores de mal pronóstico.	E: III R: C
Cuando no se consigue la remisión de la enfermedad con MTX, queda a criterio del reumatólogo agregar o sustituir otro FARME. (2,133–135)	E: Ib R: B
La terapia combinada con FARME debe incluir al MTX como medicamento principal. La terapia combinada de MTX con LEF*, cloroquina o hidroxiclороquina* y/o sulfasalazina ha demostrado ser eficaz en la reducción de síntomas y signos de enfermedad activa en caso de respuesta inadecuada a monoterapia con MTX. (12,97,136,137)	E: III R: C
Se recomienda la LEF* en pacientes con manifestaciones extra articulares graves, o como tratamiento de segunda elección en caso de falta de respuesta a MTX, o en terapia combinada. Se debe vigilar toxicidad hepática y gastrointestinal. (12,97,132,136,137)	R: C
Se recomienda MTX+SSZ en cualquier período de la enfermedad con elevada actividad y factores de mal pronóstico. (3,12) (ver anexo 8)	R: C
La combinación de FARME que ha demostrado mayor eficacia es SSZ + MTX asociados a hidroxiclороquina* y esteroides (pauta COBRA) en escala, pero siempre comparados frente a SSZ en monoterapia. (16,138,139)	E: Ib
El tratamiento combinado, sin incluir terapia biológica, en artritis de reciente inicio es más eficaz que la monoterapia. (16,129)	E: Ia
Existe evidencia de que la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia secuencial ya que mejora los signos y síntomas, la función física y la reducción de la progresión radiográfica. (3,109,140)	E: Ia
Se recomienda valorar el fracaso terapéutico y/o la toxicidad farmacológica cada 3 meses, según esto se considerará el cambio de tratamiento. (3,16)	R: D
En aquellos pacientes que se suspende un FARME, aumenta al doble el riesgo de recaída. En la práctica se prefiere disminuir las dosis, hasta alcanzar la cantidad mínima eficaz y no suspender la medicación. (3,141)	E: Ib

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

FARME sintético dirigido

Los FARME dirigidos son aquellos diseñados para un blanco farmacológico específico. El representante de este grupo es el Tofacitinib*. (18)

Tofacitinib*

Tofacitinib* es un inhibidor selectivo de Janus Kinasa 1 y 3, por bloqueo competitivo en el sitio de unión del adenosin trifosfato. (142–144)	E: Ib
El tofacitinib*, ha probado su eficacia clínica y radiológica en pacientes con artritis reumatoide activa moderada y severa que no respondieron al tratamiento con MTX solo o en terapia combinada con otro FARME o a agentes biológicos. (97,142,145–155)	E: Ia
Tofacitinib* en dosis de 5 a 10 mg dos veces al día disminuye la progresión del daño radiológico, tanto en monoterapia como asociado a MTX, cuando se compara a MTX solo. (142,145,156,157)	E: Ia
Puede usarse en combinación con MTX u otros FARME o en monoterapia. No está indicado su uso en combinación con agentes biológicos u otros inmunosupresores potentes. (142,145,147,151,153)	E: Ib
Se debe solicitar biometría hemática al inicio y cada 4 a 8 semanas. No está indicado iniciar tratamiento en pacientes con valores de hemoglobina menor a 9 gramos sobre decilitro (g/dl), con recuento de neutrófilos menor a 1 000 por milímetro cúbico (mm ³), o con insuficiencia hepática o renal severa. (142)	E: III R: C
Los efectos adversos más comunes son (148,152,153,158–166): • Infecciones respiratorias (nasofaringitis, bronquitis). • Infecciones urinarias. • Cefalea. • Elevación de transaminasas. • Elevación de la relación LDL/HDL. • Elevación de la creatinina. • Disminución de neutrófilos. Además existen reportes que mencionan: • Linfomas. • Herpes Zoster. • Anemia. • Diarrea. • Edema. • Reactivación de tuberculosis.	E: Ia
En caso de infecciones serias, producto del uso de tofacitinib*, se recomienda discontinuar su uso.	✓

LDL: lipoproteína de baja intensidad. **HDL:** lipoproteína de alta intensidad.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

El Tofacitinib* no está aprobado para su comercialización por el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia de Medicinas Europea (EMA, por sus siglas en inglés), debido a que a criterio de esta entidad los beneficios no superan los riesgos. (167) La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprueba su comercialización; pero advierte sobre los siguientes efectos secundarios (168):

- Infecciones serias que pueden llevar a hospitalización y muerte, incluyendo tuberculosis e infecciones bacterias, virales y fúngicas (invasivas), además de otras infecciones oportunistas.
- Linfoma y otras enfermedades malignas. También se han visto mayores tasas de desórdenes linfoproliferativos asociados a Epstein Barr, sobre todo en transplantes renales que han recibido tofacitinib* e inmunosupresores concomitante.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud

Terapia biológica

Existe evidencia de moderada calidad que indica que el uso de terapia biológica+MTX/FARME, en personas con AR que no han respondido a MTX u otro FARME; resulta una mejoría clínicamente importante y mayores tiempos de remisión. También se ha reportado mayor cantidad de efectos adversos serios. (169)	E: Ia
Se recomienda agentes biológicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento con metotrexato, a dosis máxima de hasta 25 mg/semana, combinado con otro FARME o que han presentado intolerancia a las mismas. (169)	R: B*
Se recomienda el tratamiento con agentes biológicos en aquellos pacientes que presenten contraindicación ante los FARME. (2,169)	R: B
Los pacientes deben ser informados acerca de los beneficios y riesgos de la terapia biológica. (3,170,171)	R: C
La terapia biológica debe ser indicada, vigilada y supervisada por un médico especialista en reumatología. (16)	R: D

*Se reduce la fuerza de la recomendación pues la calidad de la evidencia es moderada.

Agentes biológicos

Anti factor de necrosis tumoral alfa: (Anti-TNFα, por sus siglas en inglés)

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (como el etanercept y el infliximab) han mostrado eficacia clínica, con mejoría de capacidad funcional y disminución de progresión radiológica de daño estructural y seguridad tanto en la artritis reumatoide temprana como en la establecida con falla previa o no a metotrexato. (2,172–184) La combinación de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica. (anexo 7, tabla 8)	E: Ia
--	--------------

Previo al inicio del tratamiento con Anti TNF solicitar (2): – Biometría hemática. – Química sanguínea. – Pruebas de función renal. – Perfil lipídico. – Pruebas de función hepática. – Serología para hepatitis B y C, VIH. – Radiografía de tórax, prueba cutánea de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés) y/o el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés) con el uso de Anti-TNF. – En el seguimiento se recomienda biometría hemática y química sanguínea cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses. – Se debe determinar la presencia de anticuerpos: antinucleares (ANA) anualmente. – Descartar embarazo en mujeres de edad fértil. – Valoración cardiológica en aquellos pacientes con sospecha o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca.	R: C
No existe evidencia suficiente de que alguno de los agentes inhibidores del TNF (anti-TNF) deba usarse primero que otro o que uno de ellos sea superior a otro; no existen estudios que comparen estas drogas entre sí. (2,185)	E: Ia
El tratamiento con anti-TNF debe continuarse solo si existe respuesta a los 6 meses, (remisión o baja actividad). (4,16,97)	E: III R: C
En pacientes en quienes ha fallado un anti-TNF debido a falta de eficacia a los 6 meses o por toxicidad, se puede cambiar a otro anti-TNF o a otro agente con diferente mecanismo de acción, como el rituximab. (2,16,97,151,153,155,157,186–193) (ver anexo 7, tabla 9)	E: Ib R: A
La posibilidad de buena respuesta a un segundo anti-TNF sucede cuando el primer anti-TNF se suspendió por efectos secundarios y no por ineficacia. (4,97)	E: III R: C

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Agentes biológicos con otro mecanismo de acción

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti linfocitos B CD20. (97,194)	E: III
Se recomienda el uso de RTX luego de haber utilizado un FARME más un anti-TNF debido a que ha existido una respuesta inadecuada, falla o intolerancia a los mismos. (97,179,186,194–198)	E: Ib R: A
Puede utilizarse el RTX como primera opción en casos de (97,194): - Tuberculosis latente. - Linfoma de células B. - Vasculitis. - Síndromes de superposición. - Esclerosis múltiple.	E: III R: C

La respuesta clínica con RTX es superior en aquellos pacientes con FR+ y/o anti CCP+. (97,194,199–201)	E: Ib R: A
Rituximab ha demostrado retrasar la progresión del daño radiológico con dos dosis de 1 g (días 1 y 15) comparado con MTX. (2,194,202,203)	E: Ib
No se recomienda RTX en pacientes con hepatitis B, infecciones activas severas, infecciones crónicas, insuficiencia cardíaca severa o con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento. (2)	R: C

Tocilizumab*

Tocilizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleuquina 6. Está indicado en (2,145,190,192,193,204–209): - Combinación con MTX para el tratamiento con AR activa de moderada a grave, con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME o con un Anti-TNF y, - Como monoterapia en caso de intolerancia al MTX.	E: Ib R: A
Tocilizumab* está recomendado a una dosis de 8 mg/kg intravenoso con intervalos de infusión de 4 semanas. (204)	E: III R: C

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Situaciones especiales

Vacunas

Se recomienda administrar vacunas durante la fase estable de la enfermedad. (3,16,97,210)	R: D
No se recomienda la vacunación con microorganismos vivos atenuados en pacientes inmunodeprimidos con enfermedades reumáticas. (97,210)	R: D
En caso de necesitar administrar vacunas con virus vivos atenuados se recomienda que se lo haga de 2 a 4 semanas (idealmente) antes de iniciar el tratamiento con FARME sintéticos o biológicos. (97,211)	R: D
Se recomienda la vacunación contra la influenza y el neumococo antes o durante el tratamiento con FARME sintéticos o biológicos. Se recomienda reforzar la vacuna del neumococo cada 5 años. (97,210–213)	R: B
En los pacientes que reciben RTX, la vacuna contra neumococo se debe administrar con 4 a 6 semanas de anticipación, se recomienda utilizar la vacuna polisacárida 23-valente. (97,214)	E:IIb R: B
La vacuna contra influenza se administra antes del inicio del RTX, de forma anual y antes del tratamiento. (97,215,216)	E:IIb R: B
Se recomienda administrar la vacuna con toxoide tetánico, de acuerdo a las recomendaciones establecidas para la población general. (16,214)	E:IIb R: C

La administración de la vacuna para el varicela zoster en pacientes con enfermedades relacionadas con el sistema inmune (incluidos los pacientes que reciben terapia biológica), no estuvo asociada con el aumento de la incidencia de herpes zoster a corto plazo. El uso de la vacuna se asocia con una menor incidencia de herpes zoster con una mediana de seguimiento de 2 años. (217)	E:IIb
Se recomienda la vacuna contra varicela zoster en los pacientes que reciben MTX ≤ 25 mg semanal, glucocorticoides en dosis < 20 mg/día. Y entre 2 y 4 semanas previas al inicio del tratamiento biológico. (97,210,217)	R: D

Tuberculosis y artritis reumatoide

En todo paciente que vaya a recibir terapia biológica y tofacitinib* se debe excluir tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con tuberculosis, e investigar la posibilidad de tuberculosis latente para lo cual se debe registrar en la historia clínica antecedentes de tuberculosis y contactos recientes con pacientes con dicha enfermedad. Se debe realizar radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una PPD y/o IGRA. (171,218–221)	R: B
Las guías de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide establecen iniciar el tratamiento profiláctico para infección tuberculosa latente antes de la terapia biológica o con tofacitinib* (previo descarte de tuberculosis activa) en los siguientes casos: (26,221,222) a) Contacto reciente con un paciente con tuberculosis documentada. b) Antecedente de tuberculosis parcialmente tratada. c) Test de PPD positivo (≥ 5 en pacientes inmunodeprimidos, ≥ 10 mm en regiones con alta prevalencia de tuberculosis) a las 72 horas (independiente de la vacunación tuberculosa previa). d) IGRA positivo. e) Lesiones residuales en la radiografía de tórax.	E: III R: C
Se recomienda iniciar la terapia biológica a las 3 a 4 semanas de estar recibiendo tratamiento profiláctico para tuberculosis. O bien se pueden iniciar al mismo tiempo si el caso lo amerita de acuerdo a la actividad y severidad de la AR. (97,223)	R: C
En caso de tuberculosis activa se recomienda iniciar el tratamiento completo con rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, y no iniciar el tratamiento con Anti-TNF hasta completar el esquema. (2,97) (Véase GPC TB-MSP,2016 Link: http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/OPS-libro-prevencion-tuberculosis.pdf)	R: C
Se recomienda monitorizar a todos los pacientes por tuberculosis activa durante el tratamiento, incluso si la prueba inicial fue negativa.	✓

Embarazo

Toda paciente en edad fértil que esté en tratamiento con cualquier FARME, debe ser advertida sobre métodos seguros de anticoncepción, además de recibir consejería sobre planificación familiar continua. Las pacientes en edad fértil deben ser informadas sobre el efecto de la medicación sobre el embarazo, el feto y la lactancia. El manejo de los FARME en estas situaciones se hará de forma individualizada. (16)	R: D
--	-------------

NO se recomienda el uso de MTX y LEF* durante el embarazo. (224–227)	R: C
Otros FARME, como los antipalúdicos y la sulfasalazina, pueden ser considerados en mujeres que deseen programar un embarazo. (97,225,228,229)	R: D
Durante el embarazo el uso de MTX está formalmente contraindicado, debe ser suspendido de preferencia 4 meses antes de la gestación, y en caso de falta de planeación debe suspenderse de inmediato. (97,225,226)	R: D
La mujer en tratamiento con LEF* debe esperar 2 años después de suspenderla para programar un embarazo. (97,225)	E: III R: C
En mujeres en tratamiento con leflunomida* que deseen embarazarse antes de los 2 años, se recomienda realizar lavado con colestiramina 8 gramos (g) cada 8 horas, o carbón activado 50 g a cada 6 horas durante 11 días (en ambos casos), logrando con esto la eliminación del medicamento en 3 meses. (97)	R:C
Después del lavado, se debe cuantificar niveles plasmáticos del metabolito activo, que deben ser menores a 0.02 miligramos sobre litro. Se verificará este nivel 14 días después de la primera determinación. (97)	
La terapia con anti-TNF en el embarazo está contraindicada. (97,225)	E: III
Si una mujer ha decidido planificar un embarazo y se encuentra recibiendo tratamiento con anti-TNF, se recomienda suspender el uso de anti-TNF y esperar 6 meses libres del medicamento antes de concebir. (97)	R: C
En caso de ocurrir embarazo en mujeres con artritis reumatoide bajo tratamiento biológico, se recomienda suspender el tratamiento inmediatamente. (97)	E: III R: C
No se recomienda el uso de RTX durante el embarazo, debe ser suspendido al menos un año antes de planificar un embarazo, debido al posible riesgo de depleción de células B en el feto. (95,194,225)	E: III R: C
NO se recomienda el uso de tocilizumab* en pacientes embarazadas con artritis reumatoide ya que no existe evidencia suficiente sobre su uso durante la gestación. (2,230,231)	R: D
No se recomienda administrar tofacitinib* a mujeres durante la lactancia	R: C
Para aquellas mujeres que deseen embarazarse (por tener vida media corta 3 horas), debería suspenderse 1 semana antes de iniciar la búsqueda del embarazo. (142)	
Durante la lactancia, solo puede ser usada con seguridad la hidroxycloquina y la cloroquina; la sulfasalazina puede usarse con precaución y teniendo en consideración que el lactante no debe tener alterada su función renal. (97)	R: D

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Hepatitis y VIH

Hepatitis	
En pacientes con infección por hepatitis B el uso de FARME sintéticos es seguro siempre que la carga viral sea menos a 103 copias, el anticuerpo anti antígeno de superficie HBV Ags sea positivo y el paciente no reciba dosis altas de corticoides. (2)	E: III

La presencia de hepatitis B o C no impide el uso de anti-TNFα. Sin embargo, se recomienda realizar monitoreo de hepatitis presente o en el pasado y en caso de infección, medir carga viral. (2)	R: C
Debido a que el tratamiento con anti-TNFα podría reactivar o agravar la enfermedad producida por virus de hepatitis B, se recomienda el uso concomitante de antiretrovirales. (2,232–234)	E: III R: C
El tratamiento con anti-TNFα podría reactivar o agravar la enfermedad por hepatitis B por esta razón se recomienda iniciar la profilaxis 2-4 semanas previas al biológico y continuar de 3-6 meses luego de la suspensión. En todos los casos se debe hacer el seguimiento estrecho con un especialista en hepatología y/o infectología. (2,232,235–237)	R: C
En caso de reinfección por virus hepatitis B durante el tratamiento con anti-TNFα, está indicado suspender dicho tratamiento y consultar con el especialista (médico interno o gastroenterólogo para evaluar el mejor tratamiento. (2)	R: C
El tratamiento con anti-TNFα parece ser seguro durante la infección con virus de hepatitis C (activa o inactiva) por lo cual, los pacientes con hepatitis C no requieren tratamiento antiviral concomitante; sin embargo deben utilizarse con precaución y controles estrictos. (2,232,238,239)	R: C
NO se recomienda el uso de RTX en pacientes con hepatitis B. (3,240,241)	R: D

Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH)

En pacientes con VIH se recomienda el empleo de sulfasalazina o cloroquina. (6,242)	R: D
La infección de VIH es una contraindicación relativa para el uso de todos los productos biológicos. Sin embargo, dados los nuevos tratamientos antirretrovirales, se puede considerar su uso en pacientes con enfermedad severa y sin posibilidad de recibir otros tratamientos. (97,243)	E: III R: C
Se recomienda hacer un seguimiento exhaustivo a los pacientes con infección activa por virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC) o VIH si inician terapia biológica. (16)	R: D
El seguimiento debe incluir (16): – Serología. – Carga viral. – Recuento de CD4 y, – Pruebas de función hepática.	R: D
En caso de VHB se debe valorar el uso de terapia antiviral y en el caso de VIH la terapia biológica siempre debe asociarse a terapia antiretroviral intensa (la cual debe iniciarse antes del inicio de la terapia biológica). Se recomienda consultar con el especialista en caso de duda. (16)	R: D

Cirugía

Se recomienda suspender FARME sintéticos y biológicos antes de una cirugía electiva ya que hay un riesgo mayor de complicaciones infecciosas alrededor de un procedimiento quirúrgico. (97,244,245)	R: D
---	-------------

Se recomienda suspender FARME sintéticos y biológicos dos vidas medias antes si la cirugía es limpia y 5 vidas medias si la misma es contaminada. (2,245) (Ver anexo 7, tabla 10)	R: C
Se recomienda suspender MTX en dosis mayores a 10 mg/semana, una semana antes y después de una cirugía electiva. (97)	R: D
La suspensión de la terapia biológica previa a una cirugía depende de (97): – La circunstancia individual de cada paciente, – La naturaleza de la cirugía y – La vida media del fármaco.	R: D
Se recomienda en base a la evidencia, suspender el anti-TNF uno a dos meses antes de la cirugía. (97,244)	R: D
La reiniciación del fármaco biológico depende del escenario clínico (actividad de la enfermedad y evolución post-operatoria). (97)	E: IV

Neoplasias

Existe evidencia contradictoria acerca de la relación del uso de FARME, sobre todo biológicos, con aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con artritis reumatoide. (2,246–260)	E:IIb/ III
Se recomienda tomar en cuenta que en esta enfermedad, el riesgo de cáncer, especialmente de origen linfoproliferativo es mayor y es difícil separar el riesgo propio de la enfermedad del relacionado con el tratamiento de la misma.(2,261–265)	R: B
Se recomienda tener precaución al prescribir los agentes biológicos. (2)	R: C

Riesgo Cardiovascular

En dosis habituales los anti-TNF α no aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca. (2,266–268)	E: III
En los pacientes SIN falla cardíaca preexistente, el riesgo de insuficiencia cardíaca es menor en pacientes tratados con anti-TNF α y por lo tanto no se recomienda estudios cardiológicos previos. (2,266–269)	R: C
Se recomienda a los pacientes con insuficiencia cardíaca clase I-II realizar ecocardiograma previo al tratamiento. (2)	R: C
No se recomienda terapia con anti-TNF α a los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV. (2,270)	R: C
Rituximab está contraindicado ante la presencia de infecciones activas y recurrentes así como en insuficiencia cardíaca severa. (2,3)	E: III

Niveles de atención y criterios de referencia y contrareferencia (271)

Criterios de referencia a médico especialista en reumatología	
La detección de pacientes con factores de riesgo y captación de pacientes con sospecha de artritis reumatoide se puede dar en cualquier nivel de atención, como motivo de consulta o durante las actividades extramurales* de los equipos de atención integral en el primer nivel de salud. (272)	
Debe ser referido a un especialista en reumatología todo paciente con: • Dolor e inflamación articular de al menos 6 semanas de evolución. • Tres (3) o más articulaciones inflamadas. • Compromiso de articulaciones metacarpo falángicas y/o metatarso falángicas. • Dolor a la compresión lateral de articulaciones metacarpo falángicas y/o metatarso falángicas. • Rigidez matinal de 30 minutos o más.	✓
Mientras el proceso de referencia desde el primer nivel esté ocurriendo el paciente podrá recibir tratamiento con analgésicos, antiinflamatorios y/o corticoides. En el segundo nivel donde exista un reumatólogo se podrá iniciar tratamiento con FARME no biológicos. En caso de severidad del curso de la enfermedad y/o falta de respuesta a los FARME convencionales, el paciente será referido al tercer nivel para recibir terapia con FARME biológicos.	✓
Criterios de contrareferencia	
Solo podrán ser contrareferidos aquellos pacientes clínicamente estables y que por la distancia y la dificultad de movilizarse deberán continuar con el médico familiar o el médico internista, en el primer o segundo nivel de atención, con un plan terapéutico y de seguimiento definido por el reumatólogo, incluidos los criterios de referencia inmediata.	✓
Se recomienda la derivación para valoración por ortopedia, en aquellos pacientes con intenso dolor articular a pesar de un tratamiento adecuado, en aquellos que tienen una significativa pérdida del rango del movimiento, o bien en aquellos con una gran limitación funcional secundaria a daño estructural de una o más articulaciones. (3)	R: D
Se recomienda referir y/o interconsultar a fisiatría y rehabilitación a los pacientes con artritis reumatoide que presenten dolor y limitación articular moderados, aquellos con contraindicación quirúrgica y/o post-quirúrgicos. (3)	R: D

*Actividades fuera de los establecimientos de salud en las cuales se incluyen visitas domiciliarias. (272)

Vigilancia y seguimiento

Los pacientes en remisión deben ser evaluados cada 6 a 12 meses para investigar comorbilidades, calidad de vida, manifestaciones extraarticulares, estado laboral, discapacidad, y efectos adversos de la medicación que recibe en el segundo y tercer nivel de atención de salud. (3)	R: C
Todos los AINES tienen riesgo de potencial toxicidad cardiovascular, renal, gastrointestinal y hepática. El profesional debe evaluar el riesgo individual de cada paciente antes de prescribir un AINE y monitorear la aparición de posibles eventos adversos durante su administración. (4)	R: C
Se recomienda el uso de Calcio y Vitamina D a todos los pacientes que reciben corticoides por más de 12 semanas. Deben ser evaluados según factores de riesgo para tratamiento farmacológico preventivo. (16,273)	R: C

El uso de FARME se asocia a riesgo incrementado de infección por virus de Herpes Zoster. Los corticoides aumentan este riesgo así como el de infecciones bacterianas. (2,97,210,217)	E: III
Metotrexato Se recomienda disminuir la dosis de MTX si las transaminasas se elevan 3 veces del valor máximo. En caso de que esta medida no logre disminuir las transaminasas, debe suspenderse el MTX. En casos excepcionales se debe valorar la punción biopsia hepática si hay elevación de transaminasas persistente mayor a 3 veces del límite normal a pesar de la suspensión del MTX y habiendo descartado otras causas de elevación de transaminasas. (2)	R: C
Antimaláricos: Cloroquina e Hidroxicloroquina* La toxicidad ocular de acuerdo a recientes estudios se asocia al tiempo de uso (mayor luego de 6 años) y no a la dosis o edad. (2)	E: III
Se recomienda control oftalmológico cada 12 meses. Si existe alguna contraindicación deberá efectuarse cada 6 meses. (2)	R: C
El control deberá incluir (2): – Fondo de ojos. – Test de visión de colores y – Test de grilla de Amsler y/o campo visual computarizado. No requiere controles estrictos de laboratorio.	R: C
Tofacitinib* Se recomienda suspender temporalmente la medicación en aquellos pacientes con niveles de hemoglobina menor de 9 g/dl o con una caída de 2 g/dl con respecto al valor basal. (142)	E: III R: C
Si los niveles de neutrófilos descienden a valores entre 500 y 1000/mm ³ la dosis debe reducirse a la mitad o suspenderlo hasta que los niveles estén por encima de 1000/mm ³ y si los valores están por debajo de 500/mm ³ deberá ser suspendido inmediatamente. Se debe controlar el perfil lipídico cada 3 meses y vigilar el riesgo de infecciones oportunistas incluyendo TB, herpes zoster y otras. (142)	E: III R: C
Terapia biológica Se recomienda vigilancia rigurosa debido a posibles eventos secundarios durante el tratamiento como son: enfermedades infecciosas, linfoproliferativas, autoinmunes y desmielinizantes. El riesgo de reactivación de una tuberculosis latente es mayor en los primeros 12 meses. (2)	R: D
Los pacientes que reciben tocilizumab* deben realizarse controles de niveles de transaminasas y biometría hemática antes de cada infusión durante los 3 primeros meses (4 primeras infusiones) y luego cada 3 meses si no existen anomalías de los valores. (2)	R: C
Los eventos adversos más frecuentes de tocilizumab son las infecciones, enfermedades gastrointestinales, cefaleas, reacciones adversas durante la infusión como hipertensión arterial, prurito o erupción cutánea que pueden presentarse dentro de las 24 horas después de la infusión, neutropenia, trombocitopenia, elevación de los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. (2)	E: III
Rituximab La reacción de hipersensibilidad durante la infusión es el evento adverso más frecuente, sobre todo durante la primera infusión. (2)	E: III
Antes de iniciar la terapia, descartar la presencia de hepatitis crónica, especialmente por virus B y determinar los niveles de inmunoglobulinas. En casos de re tratamiento se determinarán de nuevo los niveles de inmunoglobulinas. También se recomienda seguir la monitorización analítica habitual recomendada en pacientes con artritis reumatoide, o la recomendada para otros FARME. (2)	R: C

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

14. Abreviaturas

%	Porcentaje
<	Menor
>	Mayor
≤	Menor o igual
≥	Mayor o igual
ACR/EULAR	Colegio Americano de Reumatología (<i>American College of Rheumatology</i>) /Liga Europea contra el Reumatismo (<i>European league against rheumatism</i>)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanina aminotransferasa
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti-CCP	Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados
Anti-TNF	Agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral
AST	Aspartato aminotransferasa
CDAI	Índice de actividad clínica de la enfermedad
COX-2	Inhibidores de la ciclooxigenasa 2
DAS28	Disease Activity Score 28
dl	decilitro
EVA	Escala visual análoga
FARME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FR	Factor reumatoideo
GGT	Gamma glutamiltransferasa
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hidroxicloroquina
HDL	Lipoproteína de alta densidad (<i>High density lipoprotein</i>)
IAS	Índice de actividad simplificado
IgG1	Inmunoglobulina G 1
IGRA	Ensayo de liberación de interferón gamma
LDL	Lipoproteína de baja intensidad (<i>Low density lipoprotein</i>)
LEF	Leflunomida
mg	Miligramos
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C Reactiva
PPD	Prueba cutánea de tuberculina (<i>Purified Protein Derivative</i>)
RM	Resonancia magnética
RTX	Rituximab
SDAI (ISAE)	Índice simple de actividad de la enfermedad
SSZ	Sulfasalazina

TCZ	Tocilizumab
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de sedimentación globular

15. Referencias

1. THE ADAPTE COLLABORATION. The ADAPTE process: Resource toolkit for guideline adaptation [Internet]. Available from: <http://www.g-i-n.net>; 2009. Available from: <http://www.g-i-n.net/>
2. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. 2013.
3. Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de Artritis reumatoide del Adulto. Mexico; 2010.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for management and treatment in Adults. NICE Clinical Guidelines. Royal College of Physicians (UK); 2009. 275 p.
5. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Clasificación Estadística Internacional. Washington; 2008.
6. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Rheumatology. 6th ed. Ltd. M, editor. Philadelphia: Elsevier; 2014.
7. Harris E, Budd R, Firestein G, Genovese M, Stergert J, Rudy S, et al. Kelley Tratado de Reumatología. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2006.
8. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoide. J Clin Rheumatol. 2009 Jun;15(4):203–10.
9. Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? Arthritis Res Ther. 2005 Jan;7(4):157–9.
10. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 2002 Apr;61(4):290–7.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569–81.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625–39.
13. Ministerio de Salud Pública. Registro Oficial N°21 - Lunes 24 de junio de 2013 - 11. 2013.
14. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992 May;35(5):498–502.
15. Sabau A, Craciun A, Gabriela C, Bolosiu HD, Rednic S. Association Between Acute Phase Reactant Levels, And Disease Activity Score (Das28), In Patients ith Rheumatoid Arthritis And Anemia. Rev Română Reumatol. 2011;20(4).
16. Grupo de Revisores de la Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA. 2011;(Diciembre).
17. EULAR. Supplementary Table 1. 2010 EULAR Recommendations for the management of RA with non-biological and biological DMARDs. Ann Rheum Dis [Internet]. BMJ Group; 2010 Mar [cited 2016 Jun 29];73(3):5–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161836>
18. 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 Jan;73(1):3–5.

19. Wright V, Amos R. Do drugs change the course of rheumatoid arthritis? *Br Med J* [Internet]. BMJ Group; 1980 Apr 5 [cited 2016 Jun 29];280(6219):964–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6106520>
20. Kirwan JR, Currey HL. Rheumatoid arthritis: disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheum Dis* [Internet]. 1983 Dec [cited 2016 Jun 29];9(3):581–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6360514>
21. Joshi P, Dhaneshwar S. An Update on Disease Modifying Antirheumatic Drugs. *Inflamm Allergy-Drug Targets* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2016 Jun 29];13(4):249–61. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5281&volume=13&issue=4&spage=249>
22. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244–57.
23. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005 Jan;7(4):R796–806.
24. Curet A, Rillo O, Chaparro del Moral, RE Papasidero S, Citera G, Maldonado Cocco J. Modificación y aplicación de un índice de actividad simplificado (IAS) en pacientes con artritis reumatoidea (AR). *Rev Argent Reum*. 2005;16(Supl 1 13).
25. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis: Guía de Práctica Clínica (GPC). Primera ed. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2015.
26. OMS | Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. WHO. World Health Organization; 2015;
27. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb;340(6):448–54.
28. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573–86.
29. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2014 Apr;66(4):775–82.
30. González F, Aguinaga G, Vallejo F, González Andrade F, Aguinaga G, Vallejo F, et al. Incorporación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud ecuatoriano como una estrategia para mejorar la salud y la educación médica. Quito; 2013.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo, Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - I+CS; 2007.
32. Brouwers M, Browman G, Burgers J. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. *Heal (San Fr)*. 2009;56.
33. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2001;15(1):49–66.
34. Raza K, Salmon B, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(5):849–63.
35. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39 Suppl 1:24–9.
36. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1771–4.
37. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol*. 1996 Nov;35(11):1096–100.
38. Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):223–6.
39. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years).
40. Anderson JJ, Chernoff MC. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):535–7.
41. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1568–80.

42. Langley GB, Sheppeard H. Problems associated with pain measurement in arthritis: comparison of the visual analogue and verbal rating scales. *Clin Exp Rheumatol*. 2(3):231–4.
43. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(1):09–44.
44. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2625–36.
45. 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 Jan;38(1):44–8.
46. Tugwell P, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, Idzerda L. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials*. BioMed Central; 2007;8:38.
47. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916–20.
48. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):177–81.
49. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):148–55.
50. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon A, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;17-23;364(9430):263–9.
51. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ).
52. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137–45.
53. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
54. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;25;376(9746):1098–108.
55. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with ea. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2324–31.
56. Pincus T, Gibson KA, Shmerling RH. An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 32(5 Suppl 85):S – 23–8.
57. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):731–14.
58. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;47(2):155–65.
59. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1736–43.
60. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(4):423–6.
61. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1473–7.
62. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2002 Apr;46(4):906–12.

63. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JWR, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2004 Aug;50(8):2423–7.
64. Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum.* 2001 May;44(5):997–1002.
65. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 May;31(5):884–95.
66. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997 Aug;24(8):1477–85.
67. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015 Jun;38(3):93–4.
68. van der Helm-van Mil AHM, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):433–40.
69. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Aug;42(8):939–46.
70. Van Zeven D, Hazes JMW, Zwiderman AH, Cats A, Van Der Voort EAM, Breedveld FC, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann of the Rheum Dis Rheum Dis.* 1992;51(51):1029–35.
71. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis.* 1998 Sep;57(9):533–9.
72. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol.* 1995;24(3):146–53.
73. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):357–65.
74. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):845–51.
75. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007 Jun;146(11):797–808.
76. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):77–83.
77. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741–9.
78. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380–6.
79. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999 Mar;26(3):743–5.
80. van der Heijde D. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10(3):435–53.
81. Paimela L. The radiographic criterion in the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Reassessment in a prospective study of early disease. *Arthritis Rheum.* John Wiley & Sons, Inc.; 1992 Mar;35(3):255–8.
82. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 Jan;35(1):26–34.
83. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov;34 Suppl 2:74–8.

84. Cheung PP, Dougados M, Gossec L. Reliability of ultrasonography to detect synovitis in rheumatoid arthritis: a systematic literature review of 35 studies (1,415 patients). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):323–34.
85. Botar-Jid C, Bolboacă S, Fodor D, Bocsa C, Tamas MM, Micu M, et al. Gray scale and power Doppler ultrasonography in evaluation of early rheumatoid arthritis. *Med Ultrason*. 2010 Dec;12(4):300–5.
86. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):500–7.
87. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):883–91.
88. Vreju F, Ciurea M, Roșu A, Mușetescu A, Grecu D, Ciurea P. Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):637–43.
89. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun;50(6):1137–47.
90. Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, Alarcón GS. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol*. 2007 Feb;36(2):123–8.
91. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1515–9.
92. McQueen FM. MRI in rheumatoid arthritis: a useful tool for the clinician? *Postgrad Med J*. 2014 Jun;90(1064):332–9.
93. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Uhlig TA, Lilleås FG, et al. Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3860–7.
94. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):675–88.
95. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2014 Mar;73(3):492–509. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
96. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1360–4.
97. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin. Elsevier*; 2014 Jan;10(4):227–40.
98. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther [Internet]*. BioMed Central; 2013 [cited 2016 Jul 11];15 Suppl 3(Suppl 3):S2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267197>
99. Schjerning A-M, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012 Oct;126(16):1955–63.
100. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011. p. 1225–36.
101. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):378–85.
102. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1623–30.
103. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, Krum H, Kaur A, Bolognese J, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;18:368(9549):1771–81.

104. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun;332(7553):1302–8.
105. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1–278, iii.
106. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa Á, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clínica*. Elsevier; 2009 Feb;5(1):3–12.
107. Barkin RL. Acetaminophen, aspirin, or Ibuprofen in combination analgesic products. *Am J Ther*. 8(6):433–42.
108. Beaver WT. Combination analgesics. *Am J Med*. 1984 Sep;77(3A):38–53.
109. Scottish Intercollegiate Network Guidelines. Management of early rheumatoid arthritis. 2011;(February).
110. Wolfe MM, Faure-Greuter L, Lichtenstein DR, Lichtenstein DR, Singh G, Singh G, Med NEJ. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1999;(340):1888–99.
111. Fries JF, Spitz PW, Williams CA, Bloch DA, Singh G, Hubert HB. A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheum*. John Wiley & Sons, Inc.; 1990 Jan;33(1):121–30.
112. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec;35(12):1127–46.
113. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer JJ, Durán C, Marchand B, et al. *Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador 2015*. Cuarta. Cevallos G, editor. Quito: Yachay Ciudad del conocimiento; 2015. 516 p.
114. Merlani G, Fox M, Oehen H-P, Cathomas G, Renner EL, Fattinger K, et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. Springer-Verlag; 2001 Jul 1 [cited 2016 Jun 29];57(4):321–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002280100312>
115. Tan HH, Ong WMC, Lai SH, Chow WC. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Jun 29];48(6):582–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538762>
116. Agencia Española de Medicamentos. Comunicación sobre riesgos de medicamentos: Nimesulide. 2003.
117. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1559–82.
118. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD000189.
119. van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1995 Apr;34(4):347–51.
120. van der Veen MJ, Bijlsma JW. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1993 Dec;12(4):500–5.
121. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGES “Artritis Reumatoide”; MINSAL. Santiago; 2013.
122. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3360–70.
123. Tórnero Molina J, Sanmartín Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36.
124. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Orthop Surg*. Blackwell Publishing Asia; 2010 Feb;2(1):1–6.
125. Neira F, Ortega J. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;8:561–6.
126. Lard L, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma I, Zwinderman A, Breedveld F, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;15;111(6):446–51.

127. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2004 Jul;43(7):906–14.
128. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. BMJ Group; 2010 Apr;69(4):631–7.
129. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1004–9.
130. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Jun 29];30(6):1182–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784387>
131. O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2591–602.
132. Center for Drug Evaluation and Research. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; 2010 [cited 2016 Jun 29]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>
133. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):894–8.
134. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381–90.
135. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl*. 2007 Nov;80:25–33.
136. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086–93.
137. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002 Nov;137(9):726–33.
138. van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):807–12.
139. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RAL, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):235–41.
140. Kuriya B, Arkema E V, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1298–304.
141. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England). 1996 Feb;347(8998):347–52.
142. Citera G, Schneeberger E. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. *Tofacitinib*. 2014.
143. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014 Feb;175(2):208–14.

144. Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311–6.
145. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1200–9.
146. Kim JW, Choi IA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Tofacitinib prevents radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2013 Aug;28(8):1134–8.
147. Strand V, Burmester GR, Zerbini CAF, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):475–83.
148. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(25):2377–86.
149. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):837–52.
150. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):510–5.
151. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165–73.
152. He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298.
153. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug;159(4):253–61.
154. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415–24.
155. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559–70.
156. Cohen S, Koenig A, Wang L, Kwork K, Mebus C, Riese R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):32–6.
157. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med*. 2014 Sep;29(5):656–63.
158. Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;9;381(9865):451–60.
159. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug;367(6):495–507.
160. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, Hirata S, Fukuyo S, Maeshima K, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):914–8.
161. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332.

162. McInnes IB, Kim H-Y, Lee S-H, Mandel D, Song Y-W, Connell CA, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):124–31.
163. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):970–81.
164. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):617–29.
165. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH, Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1150–8.
166. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;
167. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Xeljanz (tofacitinib). 2013. p. 1–3.
168. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. 2012.
169. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. In: Singh JA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
170. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;59(6):762–84.
171. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Jan;(2):CD008794.
172. Michaud T, Rho Y, Shamliyan T, Kuntz K, Choi H. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208–32.
173. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs—a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102.
174. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2127–35.
175. Wang L, Liu Y, Su X, Liu S. Effect of etanercept, infliximab and methotrexate in the treatment of arthritis. *Drug Res (Stuttg)*. 2015 Feb;65(2):96–100.
176. Kim J, Ryu H, Yoo D-H, Park S-H, Song G-G, Park W, et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci*. 2013 Dec;28(12):1716–22.
177. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Nov;371(19):1781–92.
178. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1984–93.
179. Gashi AA, Rexhepi S, Berisha I, Kryeziu A, Ismaili J, Krasniqi G. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDS (Rituximab and Etanercept). *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2014;68(1):51–3.
180. Furst DE, Kavanaugh A, Florentinus S, Kupper H, Karunaratne M, Birbara CA. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2188–97.
181. Emery P, Fleischmann RM, Hsia EC, Xu S, Zhou Y, Baker D. Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naïve patients with severe active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1239–46.

182. Smolen JS, van Vollenhoven R, Kavanaugh A, Strand V, Vencovsky J, Schiff M, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:245.
183. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):75–83.
184. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(9):CD007649.
185. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2012. p. e30275.
186. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:134.
187. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. In: Suarez-Almazor ME, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
188. Nakashima Y, Kondo M, Fukuda T, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, et al. Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):258–64.
189. Keystone EC, Anisfeld A, Ogale S, Devenport JN, Curtis JR. Continued benefit of tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):216–26.
190. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):458–69.
191. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):768–80.
192. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1860–9.
193. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198–205.
194. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909–20.
195. Lee YH, Bae S-C, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1493–9.
196. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1861–4.
197. Rigby WFC, Mease PJ, Olech E, Ashby M, Tole S. Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):599–604.
198. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza-Ariza R, Martín Mola E. Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety. *Reum Clin*. 2011;7(5):314–22.
199. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J, Wu Y, Del Puerto G, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2014 Oct;3(5):e001267.

200. Maneiro R, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):9–17.
201. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1575–80.
202. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):170–7.
203. Boumans MJH, Thurlings RM, Yeo L, Scheel-Toellner D, Vos K, Gerlag DM, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):108–13.
204. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1558–65.
205. Bykerk VP, Östör AJK, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Román Ivorra JA, Graninger W, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015 Mar;34(3):563–71.
206. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803–9.
207. Álvaro-Gracia J, Fernández-Nebro A, García-López A, Guzmán M, Blanco F, Navarro F, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs or tumor necrosis factor inhibitors: subanalysis of Spanish results of an open-label study close to clinical practice. *Reum Clin.* 2014;10(2):94–100.
208. Bykerk VP, Östör AJK, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JAR, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1950–4.
209. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):43–50.
210. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):414–22.
211. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol.* 2012 Aug;39(8):1583–602.
212. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):373–5.
213. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis.* 2002;15;35(4):370–7.
214. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):64–74.
215. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):75–81.
216. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):937–41.

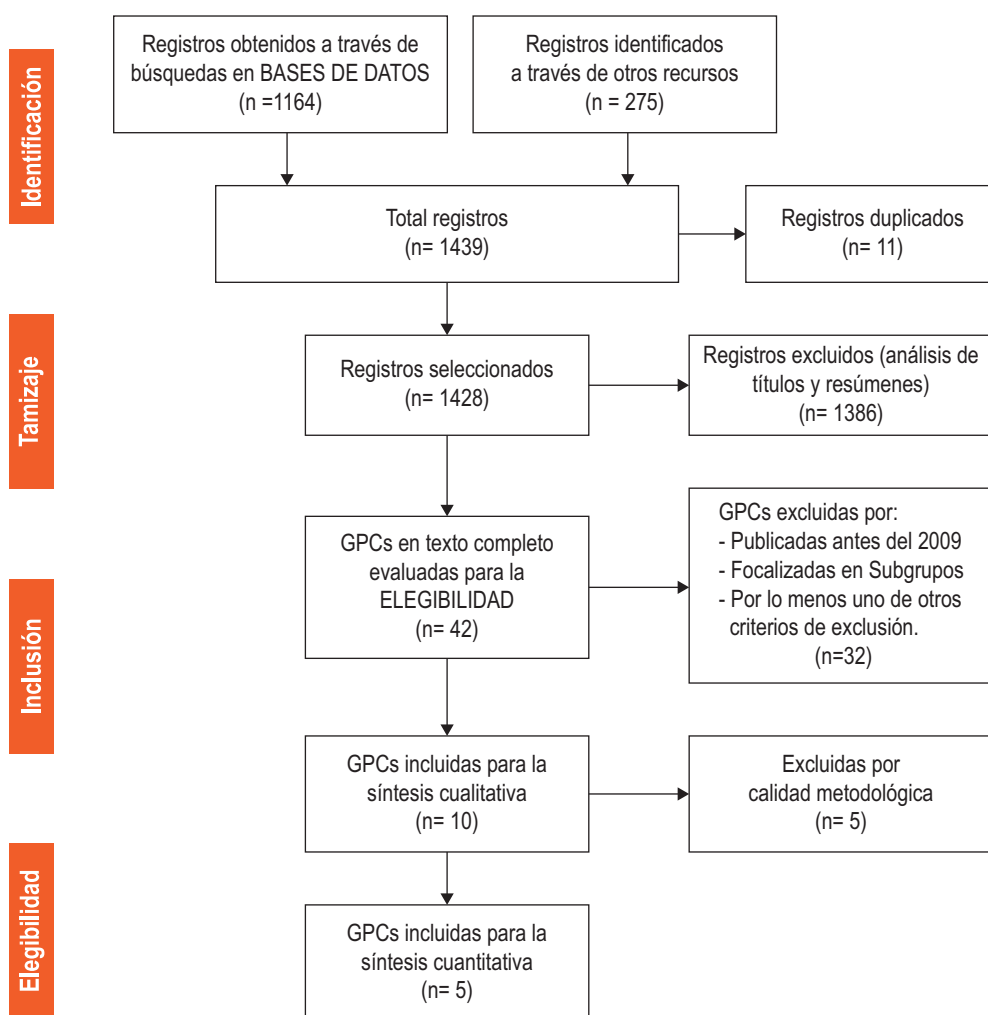
217. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA. American Medical Association*; 2012 Jul;308(1):43–9.
218. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1872–85.
219. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti A, Laganà B, Gatta L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547–57.
220. Singh JA, Saag KG, Louis Bridges SJ, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–26.
221. Maiga M, Lun S, Guo H, Wingler K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis*. 2012 Jun;205(11):1705–8.
222. Silva DGST, Silva BD de S, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Tuberculose em pacientes com artrite reumatoide: a dificuldade no diagnóstico da forma latente. *J Bras Pneumol. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*; 2010 Apr;36(2):243–51.
223. Samra SR, Habeeb M, Halim AA, Shebl E. Tuberculosis chemoprophylaxis in rheumatoid arthritic patients receiving tumor necrosis factor inhibitors or conventional therapy. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(1):109–13.
224. Kim S-K, Shin S-J, Yoo Y, Kim N-H, Kim D-S, Zhang D, et al. Oral toxicity of isotretinoin, misoprostol, methotrexate, mifepristone and levonorgestrel as pregnancy category X medications in female mice. *Exp Ther Med*. 2015 Mar;9(3):853–9.
225. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2011 Apr;31(4):445–9.
226. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(7):382–90.
227. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014 May;66(5):1101–10.
228. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2009;343:1608–14.
229. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3207–11.
230. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;S0049-0172(16):30056–7.
231. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016;Mar(4):1–5.
232. Viganò M, Degasperis E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Feb;12(2):193–207.
233. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352–5.
234. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):ii18–24.
235. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi J, Alcaraz P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R179.
236. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. Baishideng Publishing Group Inc; 2015 Sep;21(36):10274–89.

237. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Med.* 2011;90(6):359–71.
238. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* Baishideng Publishing Group Inc; 2013 Nov;19(44):7867–73.
239. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003 Nov;62(11):1078–82.
240. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol.* 2001 Dec;68(4):292–4.
241. Hernández J, Diloy R, Salat D, del Río N, Martínez X, Castellví J. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. *Haematologica.* 2003;88(6):ECR22.
242. Carrero N, Vásquez L, Fernández-Ávila DG, Gutiérrez JM, Díaz M. Artritis reumatoide en paciente con infección por VIH. *Rev Colomb Reumatol.* Elsevier; 2014;21(2):109–12.
243. Cunha B, Mota L, Pileggi G, Safe I, Lacerda M. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):396–400.
244. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):5–13.
245. Saitoh M, Matsushita K. Prevention of surgical site infection for orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho.* 2016;74(6):993–9.
246. Hellgren K, Dreyer L, Arkema E V, Glinthorg B, Jacobsson LTH, Kristensen L-E, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;
247. Poullenot F, Seksik P, Beaugerie L, Amiot A, Nachury M, Abitbol V, et al. Risk of Incident Cancer in Inflammatory Bowel Disease Patients Starting Anti-TNF Therapy While Having Recent Malignancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jun;22(6):1362–9.
248. Cordtz R, Mellemkjær L, Glinthorg B, Hetland ML, Madsen OR, Jensen Hansen IM, et al. Risk of virus-associated cancer in female arthritis patients treated with biological DMARDs—a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jun;55(6):1017–22.
249. Hudesman D, Lichtiger S, Sands B. Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):644–9.
250. Moulis G, Sommet A, Béné J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc J-L, et al. Cancer risk of anti-TNF- α at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One.* 2012;7(11):e48991.
251. Clark D. Do anti-TNF- α drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients? *Inflammopharmacology.* 2013;21(2):125–7.
252. Mercer L, Green A, Galloway J, Davies R, Lunt M, Dixon W, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):869–74.
253. Mantzaris GJ. Previous cancer and/or lymphoma in patients with refractory IBD—con: anti-TNF or conventional immunosuppressive treatment. *Dig Dis.* 2014;32 Suppl 1:122–7.
254. Mamtani R, Clark AS, Scott FI, Brensinger CM, Boursi B, Chen L, et al. Association between breast cancer recurrence with immunosuppression in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease: A cohort study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016 May;
255. Wu C-Y, Chen D-Y, Shen J-L, Ho HJ, Chen C-C, Kuo KN, et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):449.
256. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016 Mar;

257. Raaschou P, Frisell T, Askling J, ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2137–43.
258. Liu Y, Fan W, Chen H, Yu M-X. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- α antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3403–10.
259. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1552–62.
260. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1431–9.
261. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016;352:i262.
262. Askling J, Berglund N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD, et al. How comparable are rates of malignancies in patients with rheumatoid arthritis across the world? A comparison of cancer rates, and means to optimise their comparability, in five RA registries. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;
263. Tian G, Liang J-N, Wang Z-Y, Zhou D. Breast cancer risk in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:453012.
264. Huang W-K, Chiou M-J, Kuo C-F, Lin Y-C, Yu K-H, See L-C. No overall increased risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide dynamic cohort study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2014 Oct;34(10):1379–86.
265. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):91–8.
266. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116(5):305–11.
267. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int*. 2007 Feb;27(4):369–73.
268. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 May;9(7):1121–8.
269. Goulenok T, Meune C, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthritis or rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(2):146–50.
270. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*. 2004;27(5):307–24.
271. Ministerio de Salud Pública. Tipología para homologar establecimientos de salud por niveles. 2015;1–18. Available from: <http://instituciones.msp.gob.ec/cz6/images/lotaip/Enero2015/Acuerdo Ministerial 5212.pdf>
272. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual del Modelo de Atención Integral de Salud Familiar, Comunitario e Intercultural (MAIS-FCI). Quito; 2013.
273. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1515–26.
274. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ [Internet]*. 1999 Feb 27 [cited 2015 Nov 8];318(7183):593–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1115034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
275. Ministerio de Salud Pública. Dolor Lumbar: Guía Práctica clínica (GPC). Primera. Quito; 2015. 1 - 70 p.
276. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2116–22.
277. Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico. Novena. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2014. 894 p.

16. Anexos

Anexo 1. Declaración PRISMA que evidencia la búsqueda electrónica de documentos científicos



Anexo 2. Nivel de evidencia y grado de recomendación

La Escala Modificada de Shekelle y colaboradores clasifica a la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza número de 1 a 4 y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación, letras mayúsculas de la A a la D.

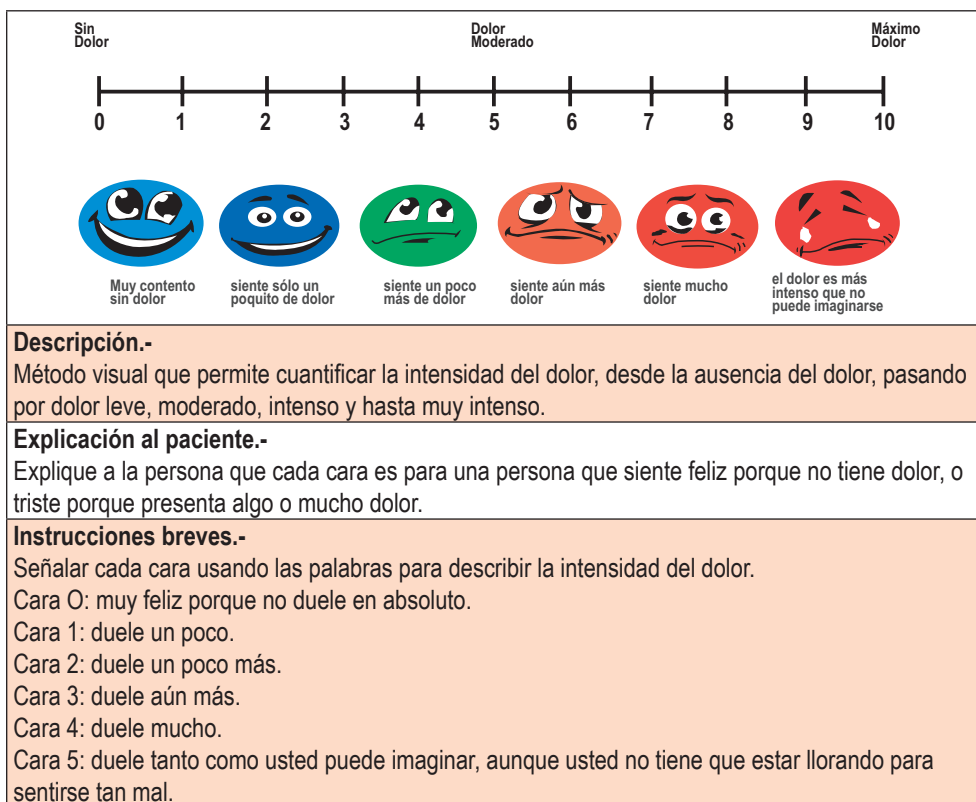
Tabla 3. Escala de gradación de evidencia Shekelle.

Categoría	Calidad de la evidencia
1 a	Evidencia para meta análisis de los estudios clínicos aleatorizados.
1 b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.
2 a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad.
2 b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte.
3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudio comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas.
4	Videncia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clónica de autoridades en la materia o ambas.

Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Directamente basada en evidencia categoría 1.
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1.
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2.
D	Directamente basada en evidencia categoría 3 o recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3.

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. 1999 (274)

Anexo 3. Escala Visual Análoga del Dolor (EVA)



Método visual que permite cuantificar la intensidad del dolor, desde la ausencia del dolor, pasando por dolor leve, moderado, intenso y hasta muy intenso.

Fuente: Ministerio de Salud Pública, 2015. (275)

Anexo 4. Clase funcional y medidas de actividad de la enfermedad.

Tabla 4. Criterios revisados por el Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del estado funcional en la artritis reumatoide.

Clase funcional	Definición
I	Capacidad completa para realizar las actividades usuales de la vida diaria, que incluyen actividades recreativas, y laborales.
II	Puede realizar las actividades usuales de autocuidado y recreacionales, pero con limitaciones en las actividades laborales.
III	Puede realizar las actividades de autocuidado, pero tiene limitaciones en las actividades recreacionales y laborales.
IV	Tiene limitaciones para realizar las actividades usuales de autocuidado, recreacionales y laborales.

Fuente: grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología 2011. (16)

Tabla 5. Medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide.

	Alta Actividad	Moderada Actividad	Baja Actividad	Remisión
DAS28	>5.1	>3.2-≤5.1	≤3.2	<2.6
SDAI	>26	>11-≤26	≥3.3-≤11	<3.3
CDAI	>22	>10-≤22	>2.8-≤10	≤2.8
IAS	>25	>10 - ≤25	>5.5 - ≤10	≤5.5

Adaptado de: grupo de estudio de artritis reumatoidea, 2013. (2)

Anexo 5. Cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire)

	Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1. ¿Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	☐	☐	☐	☐
	2. ¿Enjabonarse la cabeza?	☐	☐	☐	☐
Levantarse	3. ¿Levantarse de una silla sin utilizar los brazos?	☐	☐	☐	☐
	4. ¿Acostarse y levantarse de la cama?	☐	☐	☐	☐
Comer	5. ¿Cortar un filete de carne?	☐	☐	☐	☐
	6. ¿Abrir un cartón de leche nuevo?	☐	☐	☐	☐
	7. ¿Servirse la bebida?	☐	☐	☐	☐
Caminar	8. ¿Caminar fuera de casa por un terreno llano?	☐	☐	☐	☐
	9. ¿Subir cinco escalones?	☐	☐	☐	☐
Higiene	10. ¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?	☐	☐	☐	☐
	11. ¿Sentarse y levantarse del retrete?	☐	☐	☐	☐
	12. ¿Ducharse?	☐	☐	☐	☐
Alcanzar	13. ¿Coger un paquete de azúcar de 1kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	☐	☐	☐	☐
	14. ¿Agacharse y coger ropa del suelo?	☐	☐	☐	☐
Presión	15. ¿Abrir la puerta de un auto?	☐	☐	☐	☐
	16. ¿Abrir tarros cerrados que antes han sido abiertos?	☐	☐	☐	☐
	17. ¿Abrir y cerrar los grifos?	☐	☐	☐	☐
Otras	18. ¿Hacer los recados y las compras?	☐	☐	☐	☐
	19. ¿Entrar y salir de un auto?	☐	☐	☐	☐
	20. ¿Hacer tareas en casa como barrer o lavar los platos?	☐	☐	☐	☐

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- | | | |
|--|---|---|
| ☐ Vestirse, asearse | ☐ Caminar, pasear | ☐ Abrir y cerrar cosas (presión) |
| ☐ Levantarse | ☐ Higiene personal | ☐ Recados y tareas de casa |
| ☐ Comer | ☐ Alcanzar | |

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- ☐ Cubiertos de mango ancho
- ☐ Bastón, muletas, andador o silla de ruedas
- ☐ Asiento o barra especial para el baño
- ☐ Asiento alto para el retrete
- ☐ Abridor para tarros previamente abiertos

Puntuación del cuestionario de discapacidad HAQ

Primero

En cada una de las 8 áreas (vestirse y asearse, levantarse, comer,...) del cuestionario escoger la puntuación más alta de los 2 ó 3 ítems que la componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones.

Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8.

Ejemplo,

Si en el área comer el/la enfermo/a ha contestado lo siguiente:

¿Es usted capaz de...

- | | |
|--|-----------------------------|
| 1. Cortar un filete pedazo de carne? | [1] (con alguna dificultad) |
| 2. Abrir un nuevo cartón/funda de leche? | [2] (con mucha dificultad) |
| 3. Servirse la bebida? | [0] (sin dificultad) |

La puntuación elegida será dos [2]. Es decir, el valor más alto de los tres ítems que componen el área comer.

En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras.

Segundo

Mirar las preguntas correctoras. Muchas personas se confunden en este punto. La labor se facilita si se comprende el significado de las preguntas correctoras. Su finalidad es evitar

puntuaciones demasiado bajas que se producen si el/la enfermo/a responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades.

Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras. Pero si en esa área se obtiene una puntuación, de [0] ó [1], se deberá corregir la puntuación si el/la enfermo/a contestó que precisaba de la ayuda de otra persona o de algún utensilio para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área basta con que sólo sea una. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] ó [1] se convierte en [2], pero nunca en [3].

Ejemplo,

Si en el área caminar el/la enfermo/a ha contestado:

¿Es usted capaz...

- | | |
|--|-----------------------------|
| 1. Caminar fuera de casa por un terreno llano plano? | [0] (sin dificultad) |
| 2. Subir cinco escalones o gradas? | [1] (con alguna dificultad) |

Pero más abajo ha indicado que utiliza muletas, la puntuación del área “caminar” será [2] en vez de [1].

Tercero, calcular la media

Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas:

- Vestirse
- Levantarse
- Comer
- Caminar, pasear
- Higiene personal
- Alcanzar
- Abrir y cerrar cosas (presión)
- Recados y tareas de casa

Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ. La puntuación del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad).

En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área.

Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 6 o 7 áreas restantes se dividiría por 6 o 7, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

Fuente: Esteve-Vives, J; Battle-Gualda, E; Reig, A 1993. (276)

Anexo 6. Criterios de remisión ACR EUKAR 2010.

Tabla 6. Criterios de remisión ACR/EULAR 2010.

En el momento de la evaluación debe cumplir estos 3 requisitos:	
✓	Número de articulaciones dolorosas ≤ 1
✓	Número de articulaciones inflamadas ≤ 1
✓	Valoración global del paciente por escala visual análoga ≤ 1
Ó	
✓	CDAI ≤ 2.8

Adaptado de: Felson, D; Smolen, J; Wells, G et al. 2011. (28)

Anexo 7. Características de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Tabla 7. Características de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Principio activo	Presentación	Dosis recomendada
Metotrexato	Sólido oral: 2.5mg. Líquido parenteral: 50 mg/2ml.	Inicial: 10-20 mg /semana. Incrementos: 5 a 7.5 mg/mes Máximas: 30 mg/semana o la máxima dosis tolerada.
Leflunomida*	Sólido oral: 20 mg y 100 mg.	Dosis de carga 100 mg/día por 3 días Mantenimiento: 20 mg/d.
Sulfasalazina	Sólido oral: 500mg.	2-3 g/día vía oral.
Antimaláricos -Sulfato de cloroquina -Sulfato de hidroxiclороquina*	Sólido oral: 250 mg. Sólido oral: 200 mg y 400 mg.	250 mg diarios (hasta 5 mg/Kg/d. 400 mg diarios (hasta 6.5 mg/Kg/d).
Tofacitinib*	Sólido oral: 5 mg.	5-10 mg dos veces al día por vía oral.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Elaborado por autores.

Tabla 8. Características de los medicamentos biológicos.

Medicamentos anti-TNF	Presentación	Dosis e intervalos recomendados
Etanercept	Líquido parenteral liofilizado: 25 mg. Líquido parenteral prellenado: 50mg.	50 mg Vía subcutánea una vez por semana. 25 mg Vía subcutánea dos veces por semana.
Infliximab	Líquido parenteral: 100 mg.	Infusión endovenosa lenta, en dosis de 3 mg/Kg a 10 mg/Kg diluido en 500 ml de solución fisiológica, a pasar en dos horas. Esto al inicio del tratamiento luego en la semana dos y seis, y posteriormente cada 8 semanas.
Adalimumab*	Líquido parenteral: 40 mg.	40 mg vía subcutánea cada dos semanas.
Certolizumab*	Líquido parenteral prellenado: 200 mg.	Dosis inicial: 400 mg en la semana 0, 2 y 4. Dosis de mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar 400 mg cada 4 semanas. Vía subcutánea.
Golimumab*	Líquido parenteral auto inyectable: 50mg.	50 mg cada 4 semanas. Vía subcutánea.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Adaptado de: grupo de estudio de artritis reumatoidea, 2013. (2)

Tabla 9. Características de otros medicamentos biológicos.

Medicamentos Biológicos	Presentación	Dosis e intervalos recomendados
Tocilizumab*	Líquido parenteral: 80 mg y 200 mg.	8 mg/Kg de peso corporal. Infusión intravenosa, pasar en una hora.
Rituximab	Líquido parenteral: 100 mg y 500 mg.	Dos dosis de 1 gramo endovenoso separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes deben ser pre medicados con metilprednisolona endovenosa y eventualmente por vía oral: paracetamol y antihistamínicos.

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Adaptado de: grupo de estudio de artritis reumatoidea, 2013. (2)

Tabla 10. Vida media de FARME biológicos.

	VIDA MEDIA ($t_{1/2}$)	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Golimumab*	12(s.d.3)días	Mensual
Etanercept	70 h, rango(7-300h)	50 mg: semanal/25 mg:72 h
Adalimumab*	2 semanas	Cada 2 semanas
Anakinra*	4-6 h	Diaria
Certolizumab*	2 semanas	Cada 2 semanas
Infliximab	8-10 días	Cada 8 semanas
Tocilizumab*	10-16 días de acuerdo a la dosis y edad	Cada 4 semanas
Abatacept*	8-25 días	Intravenoso: cada 4 semanas Subcutáneo: semanal

*Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del CNMB 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Adaptado de: González-Álvaro I, Martínez-Fernández B, Dorantes-Calderón et al. 2015. (145)

Anexo 8. Factores de mal pronóstico en AR temprana.

Tabla 11. Factores de mal pronóstico en AR temprana.

a)	Factor reumatoide (FR) positivo.
b)	Sexo femenino.
c)	Homocigosidad para subtipos de epítipo compartido (HLA-DR 0401, 0404).
d)	Actividad inflamatoria elevada.
e)	Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
f)	Compromiso de articulaciones de las manos.
g)	Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (≥ 3 meses).
h)	Detección precoz de erosiones radiológicas.
i)	Grados elevados de discapacidad.
j)	Presencia de manifestaciones extra-articulares.
k)	Bajo nivel socioeconómico.
l)	Presencia de otros anticuerpos.

Adaptado de: grupo de estudio de artritis reumatoidea, 2013. (2)

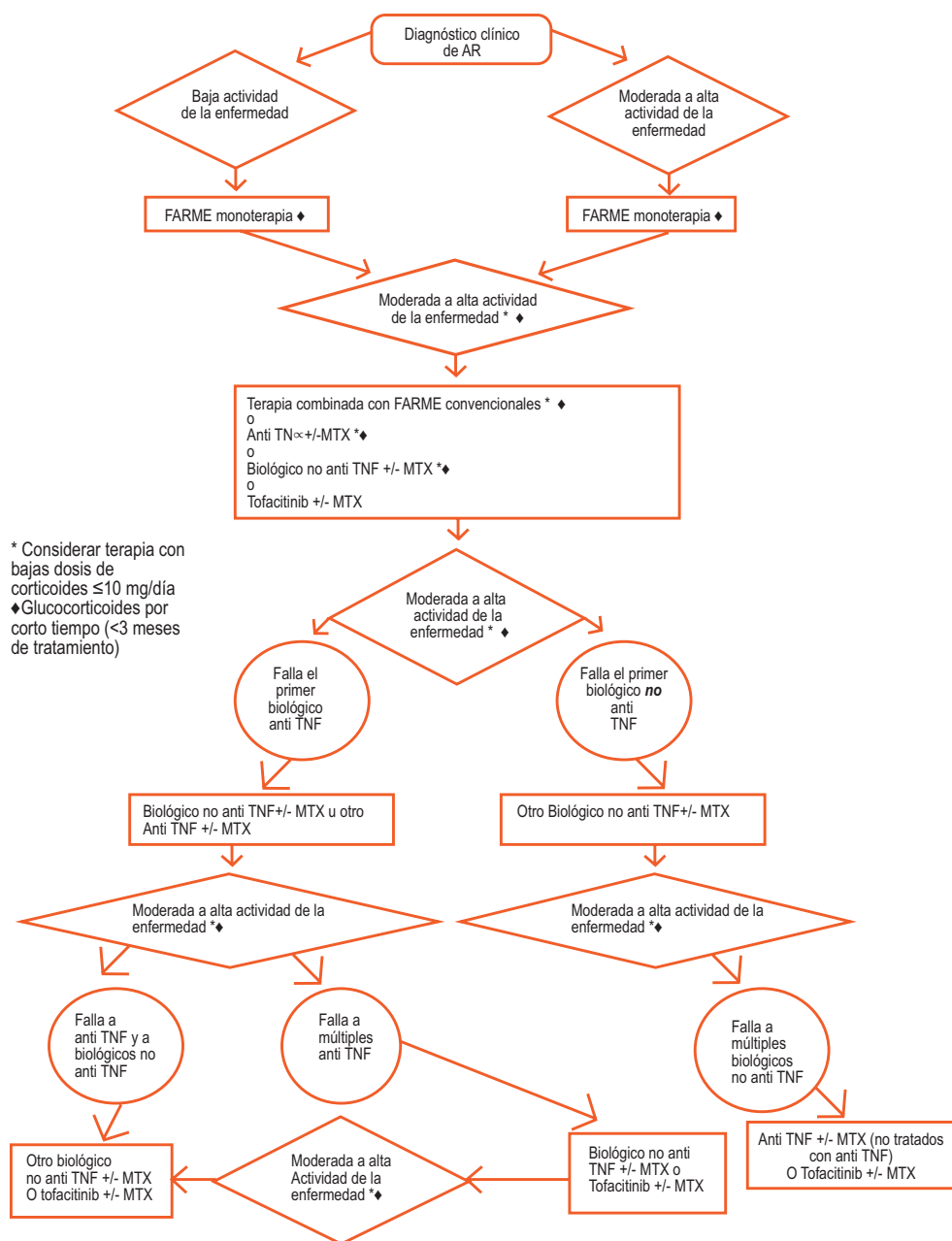
Anexo 9. Factores de riesgo para osteoporosis.

Tabla 12. Factores de riesgo para osteoporosis.

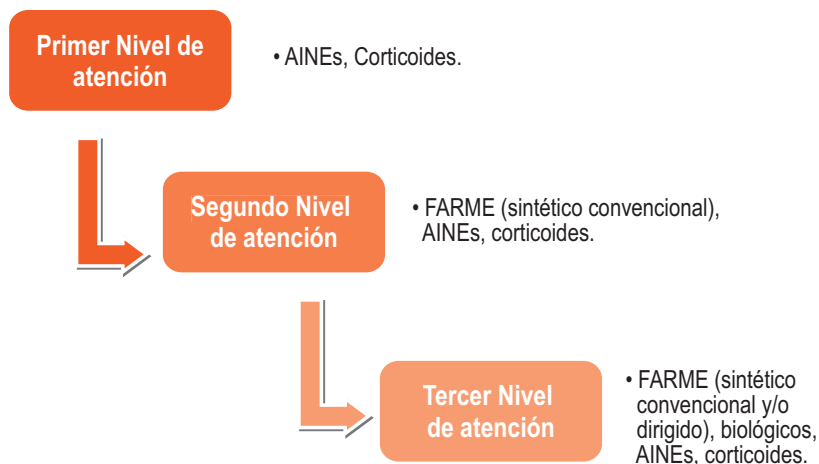
Factores independientes de la AR
Edad superior a 65 años.
Antecedentes de fractura por fragilidad después de los 40 años.
Peso corporal inferior a 58 Kg.
Fracturas por fragilidad en familiares de primer grado.
Consumo de tabaco.
Menopausia precoz.
Amenorrea prolongada.
Hipogonadismo en el varón.
Otras enfermedades que predisponen a la osteoporosis.
Factores asociados a la AR o a su tratamiento
Enfermedad activa:
HAQ >1,25.
Tratamiento con glucocorticoides:>7.5 mg/día durante más de 3 meses, >2.5mg/día de forma continuada o dosis acumulada superior a 30 g.

Adaptado de: grupo de revisores de la Sociedad de Reumatología, 2011. (16)

Anexo 10. Flujoograma de diagnóstico y tratamiento de AR



Fuente: Singh J, Saag K, Louis-Bridges S, 2016. (220)



Elaborado por autores.

Anexo 11. Medicamentos avalados en esta GPC

Cloroquina

Código ATC	P01BA01
Indicación avalada en esta guía	Artritis reumatoide activa.
Forma farmacéutica concentración	Sólido oral 250 mg. Líquido parenteral 40 mg/ml.
Dosis	Adultos: – Dosis usual: 250 mg (150 mg base) vía oral, una vez al día. – Dosis máxima: 2.5 mg (1.5 mg base)/ kg/día, basada en el peso ideal.
Precauciones	– En tratamientos prolongados. – Embarazo (excepto en el Paludismo, valorar riesgo beneficio) – En niños y en ancianos. – En alteraciones hepáticas y auditivas. – En alcoholismo. – En porfiria. – En antecedentes de convulsiones. – En trastornos gastrointestinales severos. – En la deficiencia de G6PD. – Pueden exacerbar la psoriasis y agravar la miastenia gravis. – Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. – Debe utilizarse con precaución en los trastornos neurológicos, especialmente en la epilepsia. – Administrar con alimentos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, en pacientes con alteraciones visuales especialmente de la retina, en la lactancia.

Código ATC	P01BA01
Efectos adversos	Frecuentes: Retinopatías, disminución de la agudeza visual, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, alteraciones del sueño, alteraciones en la pigmentación de la piel y el cabello. Poco frecuentes: Cefaleas, trastornos digestivos, mareos, alteraciones neuromusculares graves, alteraciones EKG, convulsiones, queratopatía, ototoxicidad, pérdida de cabello y decoloración de las uñas y las membranas mucosas Raros: Opacidad de la córnea. hipoacusia, convulsiones, alteraciones hematológicas (como trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica), psicosis, depresión, alteraciones mentales (incluyendo trastornos emocionales y psicosis), miopatía (incluyendo cardiomiopatía y neuromiopatía), pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad, daño hepático, angioedema.
Seguridad en el embarazo	Categoría D.

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Etanercept

Código ATC	L04AB01
Indicación avalada en esta guía	Tratamiento de artritis reumatoide moderada a severa.
Forma farmacéutica concentración	Líquido parenteral 25 mg y 50 mg.
Dosis	– Debe administrarse únicamente bajo supervisión de un especialista. – Protocolos de uso específico de acuerdo con las características del paciente. – Las administraciones deben ser en áreas corporales distintas pero adecuadas. Adultos: Dosis usual: 50 mg subcutánea, una vez a la semana. Alternativa: 25 mg subcutánea, dos veces a la semana.
Precauciones	– Pacientes mayores de 65 años. – No se recomienda en menores de 6 años de edad. – Valoración previa al uso para descartar tuberculosis: Se recomienda realizar previamente: PPD, RX de Tórax. En PPD mayor a 10mm sin enfermedad activa considerar terapia profiláctica antifúngica. – Se recomienda descartar hepatitis B y C. – Desórdenes convulsivos. – Trastornos desmielinizantes. – Hipersensibilidad al látex. – Portador de Hepatitis B, hepatitis alcohólica moderada o severa, condiciones de comorbilidad, diabetes mellitus descompensada, ICC. – Tratamiento concurrente con ciclofosfamida. – La administración de este medicamento incrementa el riesgo de presentar linfoma y otros tipos de cáncer. – Se ha asociado con síntomas similares al lupus. Discontinuar el tratamiento en caso de presentarse. – Se recomienda actualizar los esquemas de vacunación en los niños previo a la terapia con etanercept.

Código ATC	L04AB01
Precauciones	– La administración de etanercept incrementa el riesgo de presentar infecciones severas, que en algunos casos requerirán de manejo hospitalario o pueden concluir en un evento fatal, sobre todo si se administra concomitantemente inmunosupresores, como metotrexato o corticoides. – Las infecciones reportadas con la administración de este medicamento incluyen tuberculosis (incluyendo la activación de la enfermedad latente) e infecciones fúngicas invasivas localizadas y diseminadas. – Considerar el tratamiento empírico concomitante para infecciones fúngicas, en pacientes de riesgo. – Insuficiencia cardíaca congestiva: puede empeorar los síntomas o iniciar un nuevo cuadro. – Insuficiencia hepática, enfermedades del SNC, epilepsia, hepatitis B y antecedentes o presencia de leucopenia, neutropenia, pancitopenia o trombocitopenia. – Monitorizar la existencia de hepatitis B ya que podría reactivarse tras el tratamiento prolongado por meses.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento. Infección activa severa, sepsis, uso concomitante de vacunas a base de microorganismos vivos, granulomatosis, infección recurrente o crónica, riesgo de infección, infección con tuberculosis activa o latente. NOTA: No debe usarse en monoterapia, se recomienda su uso en combinación con metotrexate.
Efectos adversos	Frecuente: Infecciones oportunistas, reactivación de Tuberculosis, infecciones del tracto respiratorio, reacciones en el sitio de administración, cefalea, rinitis, urticaria, rash, fotosensibilidad. Poco frecuentes: Náusea, mareo, faringitis, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, anemia plástica, leucopenia, lupus eritematoso, Raras: Pancitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria. Angioedema, dolor torácico, hepatitis autoinmune, vasculitis. Tumores benignos, malignos y no específicos. Convulsiones, parestesias, síndrome de Stevens-Johnson, desmielinización del sistema nervioso central. Malignidad, linfoma, leucemia, neuritis óptica, convulsiones, anafilaxia, desmielinización, reacciones severas de piel, exacerbación de la psoriasis.
Seguridad en el embarazo	Categoría B

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Infliximab

Código ATC	L04AB02
Indicación avalada en esta guía	Artritis reumatoide.
Forma farmacéutica concentración	Sólido parenteral 100 mg.
Dosis	Adultos: Dosis inicial: 3 mg/ kg intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, Mantenimiento: 3 mg/ kg intravenoso, cada 8 semanas, debe ser usado en combinación con metotrexato, incrementar la dosis a 10 mg/ kg, cada 4 semanas, si no hay una respuesta adecuada inicial.

Código ATC	L04AB02
Precauciones	Pacientes mayores de 65 años. – No se recomienda en menores de 6 años de edad. – Valoración previa al uso para descartar tuberculosis: Se recomienda realizar previamente: PPD, RX de Tórax. En PPD mayor a 10 sin enfermedad activa considerar terapia profiláctica antifúngica. – Se recomienda descartar hepatitis B y C. – En pacientes con insuficiencia cardíaca por exacerbaciones. – En pacientes con desórdenes neurológicos: Enfermedades desmielinizantes del SNC, manifestaciones del SNC por vasculitis sistémica o esclerosis múltiple. Epilepsia. – En pacientes con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, moderada o severa. – Antecedentes de enfermedad maligna. – En adultos mayores. – En pacientes portadores crónicos de hepatitis B, tuberculosis, histoplasmosis u otras enfermedades oportunistas, por riesgo de reactivaciones o exacerbaciones. – Las inmunizaciones deben ser realizadas antes de la iniciar la terapia con infliximab. – Riesgo incrementado de linfoma (especialmente si es administrado con azatioprina), neumonía, hepatotoxicidad (incluyendo insuficiencia hepática, ictericia, hepatitis, colestasis). – Descontinuar si se presenta alteraciones hematológicas tales como leucopenia, trombocitopenia, neutropenia o pancitopenia. – Descontinuar si se presenta sintomatología parecida al LES con anticuerpos antihistona positiva. – La coadministración de inhibidores de TNF-alfa (Factor de Necrosis Tumoral – alfa) con abatacept está asociado a mayor riesgo de infecciones severas que con el uso de bloqueadores TNF solos.
Contraindicaciones	Infecciones activas severas, crónicas, invasivas, por gérmenes oportunistas o antecedentes de infecciones recurrentes. Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, ICC moderada a severa, administración conjunta con vacunas vivas, dosis que excedan 5 mg/kg está asociada a insuficiencia cardíaca congestiva, de moderada a severa. NOTA: No debe usarse en monoterapia, se recomienda su uso en combinación con: metotrexato o azatioprina por riesgo de generar auto anticuerpos.
Efectos adversos	Frecuentes: Desarrollo de anticuerpos antinucleares, infecciones en general, incluyendo infecciones respiratorias altas. Dolor abdominal, artralgia, dolor lumbar, náusea, cefaleas, tos, diarrea. Incremento de las transaminasas. Fiebre, escalofríos, prurito, urticaria. Fatiga, disnea, rubor facial. Hipotensión, Edema de manos, bronquitis. Poco Frecuentes: Dispepsia, rash, fatiga, dolor dorso-lumbar, moniliasis oral o candidiasis dérmica, infecciones urinarias. Artralgias, fiebre, hipertensión, prurito, disnea, estomatitis, glositis, vaginitis, faringitis, rinitis. Raros: Reacciones anafilácticas, edema laríngeo o faríngeo, broncoespasmo severo. Convulsiones. Isquemia miocárdica o infarto. Síncope. Síndrome de dificultad respiratoria en adultos. Palpitaciones, neumonía. Pérdida de la visión momentánea. Hernia abdominal, abscesos. Colecistitis, perforación u obstrucción intestinal, estenosis intestinal. Infarto renal o esplénico. Síndrome similar al LED. Linfoma. Esplenomegalia. Lesiones tendinosas. Trombocitopenia. Obstrucción ureteral. Leucemia, reactivación de Hepatitis B. Enfermedad del Suero, mielosupresión, convulsiones, neuritis óptica, desmielinización de SNC, Carcinoma de piel (con su uso en psoriasis), fotosensibilidad, reacción a la infusión severa, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.
Seguridad en el embarazo	Categoría B.

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Metotrexato

Código ATC	L01BA01
Indicación avalada en esta guía	Artritis reumatoide
Forma farmacéutica concentración	Sólido oral 2.5 mg Líquido parenteral 25 mg/ml Sólido parenteral 50 mg - 500 mg
Dosis	– Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo. – Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. – Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso.
Precauciones	– En insuficiencia renal y hepática. – Toxicidad pulmonar: puede ocurrir fibrosis pulmonar, infiltrados intersticiales pulmonares y enfermedad pulmonar durante la terapia especialmente cuando se administra dosis ≥ 7.5 mg. Estas condiciones son reversibles luego de interrumpir el tratamiento. – En colitis ulcerativa, úlcera péptica. – El tratamiento conjunto con radioterapia aumenta el riesgo de necrosis tisular y osteonecrosis.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, embarazo o probabilidades de embarazo, lactancia, síndromes de inmunodeficiencia, abuso de alcohol, enfermedad hepática, mielosupresión.
Efectos adversos	Frecuentes: Alopecia, aracnoiditis por administración intratecal, toxicidad subaguda con la administración intratecal (parálisis de las extremidades, convulsiones o coma, enrojecimiento cutáneo, hiperuricemia, náusea, vómito, diarrea, anorexia, mucositis, leucopenia, trombocitopenia. Insuficiencia renal aguda. Poco frecuentes: Fotosensibilidad, rash, dolor abdominal, fatiga, escalofríos, fiebre, disminución de la resistencia a las infecciones, hemorragia gastrointestinal, mielosupresión, desordenes pulmonares, neumonía intersticial, hepatopatía. Raros: Estomatitis ulcerativa severa, diarrea severa, neumonitis, inmunosupresión, infecciones oportunistas. Neurotoxicidad, aracnoiditis, mieloma subagudo, leucoencefalopatía, encefalopatía, convulsiones. Síndrome de Steven Johnson, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción anafilactoidea, Síndrome de lisis tumoral
Seguridad en el embarazo	categoría X

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Rituximab

Código ATC	L01XC02
Indicación avalada en esta guía	Artritis reumatoide de moderada a severa.
Forma farmacéutica concentración	Líquido parenteral 10 mg/ml.
Dosis	– Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo. – Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. – Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso.

Código ATC	L01XC02
Precauciones	– Enfermedades cardiovasculares. – Enfermedad pulmonar, descartar presencia de tuberculosis. – Portadores de virus de hepatitis B. – Infecciones latentes o crónicas. – Pueden ocurrir reacciones alérgicas durante su infusión o en las primeras 24 horas después de la infusión. – Riesgo de reacción mucocutánea grave. – Riesgo de síndrome de lisis tumoral. – Riesgo de leuco encefalopatía multifocal progresiva.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes, hipersensibilidad a proteínas murinas.
Efectos adversos	Frecuentes: Hipotensión, astenia, escalofríos, mareo, fiebre, cefalea, prurito, rash, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, mielotoxicidad, reacciones alérgicas dolor de espalda, mialgias, tos, rinitis, infecciones. Poco frecuente: Edema, ansiedad, anemia, elevación de la LDH, hiperglicemia, broncoespasmo, disnea, sinusitis, irritación faríngea, ansiedad, hiperuricemia. Raros: Reacción severa durante la infusión, síndrome de lisis tumoral, reacción de hipersensibilidad severa, anafilaxia, reacción mucocutánea severa, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hipogammaglobulinemia, infecciones severas, reactivación de HBV, hepatitis fulminante, mielosupresión, toxicidad pulmonar.
Seguridad en el embarazo	Categoría C

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Sulfasalazina

Código ATC	A07EC01
Indicación avalada en esta guía	Artritis reumatoide
Forma farmacéutica concentración	Sólido oral 500 mg
Dosis	Administrar con alimentos. No masticar el medicamento Adultos: – Dosis usual: 1 g vía oral cada 12 horas. Máximo 4 g/día. Si existe intolerancia gastrointestinal iniciar con 0.5 g - 1 g al día vía oral, dividido cada 12 horas.
Precauciones	– Alteración renal, alteración hepática, déficit de G6PD, estado de acetilador lento. – La función renal debería ser monitorizada después de iniciado el tratamiento, a los 3 meses y al año. – Puede ocurrir desordenes sanguíneos al utilizar sulfasalazina, tales como sangrados inexplicables o purpura. Realizar vigilancia del recuento de células hemáticas al inicio y a intervalos mensuales durante los primeros 3 meses. – Los pacientes deberán estar advertidos para reportar cualquier hemorragia, hematoma, púrpura, dolor de garganta, fiebre o malestar de causa inexplicable durante el tratamiento; hay que realizar recuento de células hemáticas y suspender de manera inmediata la sulfasalazina si hay sospecha o evidencia de alteración hematológica. – Antecedentes de alergia o asma.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, hipersensibilidad a las sulfonamidas, salicilatos, tiazidas, sulfonilureas e inhibidores de anhidrasa carbónica. Porfiria. Obstrucción intestinal o urinaria. Alteración renal grave. Infecciones como varicela e influenza. No usar en niños menores de 2 años.

Código ATC	A07EC01
Efectos adversos	Frecuentes: Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, exacerbación de los síntomas de colitis. Cefalea, depresión, reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas, prurito. Las reacciones cutáneas se acompañan de proteinuria, cristaluria, hematuria. Infertilidad, trombocitopenia, leucopenia, ictericia. Pérdida del apetito, tos insomnio, estomatitis. Poco frecuentes: Fiebre, alteraciones hematológicas (como anemia con cuerpos de Heinz, anemia megaloblástica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia). Reacciones de hipersensibilidad con erupción, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme), dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica, fotosensibilización, síndrome similar al lupus eritematoso, anafilaxia, enfermedad del suero, complicaciones renales (nefritis intersticial, síndrome nefrótico); complicaciones pulmonares (como eosinofilia, alveolitis fibrosante); complicaciones oculares (como edema periorbitario); estomatitis, parotiditis; ataxia, meningitis aséptica, vértigo, tinnitus, alopecia, neuropatía periférica, insomnio, oligospermia, disnea, alucinaciones, alteraciones del olfato. Raros: Pancreatitis aguda, hepatitis, miocarditis, pericarditis; coloración anaranjada de la orina; tinción de algunas lentes de contacto, alopecia.
Seguridad en el embarazo	Categoría B.

Fuente: Consejo Nacional de Salud, Comisión Nacional de Medicamentos e Insumo 2014. (277)

Anexo 12. Dispositivos médicos

Lista de dispositivos médicos esenciales para Artritis reumatoide		
Código único de dispositivos médicos-CUDIM	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
17-028	Reactivos/Kits para biometría hemática, automatizado	Citometría de flujo. Incluye reactivos listos para usar.
18-872	Reactivos/Kits para determinación de alanina transferasa (ALT/TGP)	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-878	Reactivos/Kits para determinación de aspartato aminotransferasa (AST/TGO)	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-885	Reactivos/Kits para determinación de gamma glutamil transferasa (GGT)	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-874	Reactivos/Kits para determinación de fosfatasa alcalina	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-901	Reactivos/Kits para determinación de albúmina	Método colorimétrico. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-941	Reactivos/Kits para determinación de creatinina	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-911	Reactivos/Kits para determinación de colesterol total	Método enzimático colorimétrico. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-912	Reactivos/Kits para determinación de colesterol HDL	Método precipitante o directo. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-913	Reactivos/Kits para determinación de colesterol LDL	Método precipitante o directo. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.

Lista de dispositivos médicos esenciales para Artritis reumatoide		
Código único de dispositivos médicos-CUDIM	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
18-918	Reactivos/Kits para determinación de triglicéridos	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-950	Reactivos/kit para determinación de calcio	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
19-005	Tiras reactivas de orina	Tiras plásticas que contienen reactivos desecados unidos a una fase sólida en diferentes zonas: • pH • Densidad • Urobilinógeno (URO) • Glucosa (GLU) • Cetonas (KET) • Bilirrubina (BIL) • Proteínas (PRO) • Nitritos (NIT) • Sangre (BLO) • Leucocitos (LEU) • Ácido ascórbico (AA)
17-379	Reactivos/Kits para determinación de factor reumatoide	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
17-290	Reactivos/Kits para determinación de proteína C reactiva	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
19-173	Reactivos/Kits para determinación de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
12-736	Agujas para extracción de sangre al vacío (toma múltiple)	Aguja de doble punta, de acero inoxidable, empaque individual plastificado, posee sello de seguridad. Estéril y descartable.
14-183	Tubo para extracción de sangre al vacío	Sellado al vacío, posee etiquetado de identificación de paciente, cierre hermético y doble tapón de seguridad. Estéril y descartable.
15-187	Tubos de ensayos	De vidrio borosilicato, transparente, incoloro, un extremo abierto y otro cerrado y redondeado, con o sin borde, resistente a altas temperaturas (Pyrex) y a químicos.
15-185	Portaobjetos	De vidrio, medidas aproximadas: 26 x 76 mm, transparente.
15-687	Cubreobjetos,	Finas láminas de vidrio borosilicato, delgadas, incoloras, claras, resistente a químicos.
	Equipos de laboratorio	

	Nombre	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dra. Verónica Espinosa	Viceministra de Gobernanza y Vigilancia de la Salud.	
	Dra. Jakeline Calle	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud.	
Solicitado y aprobado	Dra. Martha Gordón,	Directora Nacional de Normatización.	
Revisado	Dra. Sonia Brazales	Directora Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	
Elaborado	Med. David Armas	Analista de la Dirección Nacional de Normatización	

ISBN 978-9942-22-097-4



9 789942 220974



Ministerio
de **Salud Pública**