

Artritis Reumatoide

-Importancia del abordaje precoz-

Miguel Albanese*, Vilma Chijani**,
Inés Corbacho***, Alicia Ramagli****,
Raquel Teijeiro*****



Integrantes de la Policlínica de Excelencia
en Artropatías Inflamatorias de CASMU
Miguel Albanese, Inés Corbacho, Vilma Chijani,
Raquel Teijeiro, Alicia Ramagli

* Médico Reumatólogo. Ex-Presidente de la Soc. Uruguaya de Reumatología. Directivo de PANLAR, Liga Panamericana de Asoc. de Reumatología.

** Médica Reumatóloga. Ex-Presidente de la Soc. Uruguaya de Reumatología. Coordinadora del Grupo de Estudio de Osteopatías desmineralizantes Soc. Uruguaya de Reumatología.

*** Médica Internista. Reumatóloga. Profesora Adjunta. Cátedra de Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Directiva de la Sociedad Uruguaya de Reumatología. Grupo de Estudio PANLAR, Liga Panamericana de Asoc. de Reumatología.

**** Médica Reumatóloga. Internista. Coordinadora Grupo de Estudio de PANLAR, Liga Panamericana de Asoc. de Reumatología. Responsable de la Unidad de Artritis de reciente comienzo. Instituto Nacional de Reumatología. Ex-Presidente de la Soc. Uruguaya de Reumatología.

***** Médica Reumatóloga. Ex-Presidente de la Soc. Uruguaya de Reumatología. Grupo de Estudio de PANLAR, Liga Panamericana de Asoc. de Reumatología. **Montevideo, Uruguay**

Resumen: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria, autoinmune, de etiología desconocida.

Afecta la sinovial articular, produciendo un proceso inflamatorio que es capaz de invadir el resto de las estructuras de la articulación y conducir a la destrucción del cartilago articular y a la formación de erosiones óseas.

En las fases muy tempranas de la enfermedad el tratamiento con immuno-moduladores limita la sinovitis y entorpece la producción de daño estructural, la discapacidad e incluso en algunos casos se puede lograr remisión completa, siendo el tratamiento precoz de la artritis reumatoidea, hoy, un objetivo real.

En el presente artículo se plantean los criterios diagnósticos así como los criterios de derivación a especialista, se reseñan los principales tratamientos disponibles hoy en Uruguay. Destacamos la recomendación de crear "Centros de Excelencia" para facilitar el acceso a tratamiento de mejor calidad, lograr la remisión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de la discapacidad a largo plazo, optimizando el uso de los recursos en pro de la sustentabilidad del sistema de salud.

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory, autoimmune disease of unknown etiology.

The joint synovial is affected, producing an inflammatory process that is able to invade the rest of the structures of the joint and lead to the destruction of articular cartilage and the formation of bone erosions.

Treatment in the very early stages of the disease with immuno-modulators, allows to limit synovitis and slows the production of structural damage, disability and even in some cases complete remission can be achieved, with the early treatment of rheumatoid arthritis, today, a real target.

In this article we consider the diagnostic criteria as well as the referral criteria and the main treatments available today are reviewed in Uruguay. We emphasize the recommendation to create "Centers of Excellence" to facilitate access to better quality treatment, achieve remission of disease, improve quality of life and reduce the risk of disability, optimizing the use of resources for the sustainability of the health system.

Palabras clave: artritis, diagnóstico precoz, tratamiento precoz, centros de excelencia en artritis.

Key words: arthritis, early diagnostic, early treatment, centers of excellence in rheumatoid arthritis.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria, autoinmune de etiología desconocida que afecta 0,5 a 1% de los adultos en Europa y EEUU, con variación según la región, y es 3 veces más frecuente en mujeres.

Si bien puede comenzar en cualquier etapa de la vida, la mayor incidencia es alrededor de los 50 años.

Se puede presentar en forma mono, oligo o poli articular con o sin compromiso sistémico.

El riesgo cardiovascular y el riesgo de linfoma están aumentados en AR y esto se asocia con una disminución en la expectativa de vida de 7 años.

Desde el punto de vista patogénico, se afecta la sinovial articular en primera instancia, produciendo un proceso inflamatorio denominado *pannus* que es capaz de invadir el resto de las estructuras de la articulación y conducir a la destrucción del cartílago articular y a la formación de erosiones óseas. Como consecuencia, se produce un daño estructural en la articulación con el consiguiente deterioro funcional y discapacidad del paciente.

Ventana de oportunidad terapéutica

El tratamiento con inmuno-moduladores limita la sinovitis y enlentece la producción de daño estructural pero no cura la enfermedad.

Existe cada vez mayor evidencia que sugiere que en las fases muy tempranas de la enfermedad, en los primeros meses después de iniciados los síntomas, la terapia con inmuno-moduladores sería más eficaz para su control que en etapas más tardías.

Hay algunos estudios que sugieren que la AR en etapa temprana es cualitativa y cuantitativamente diferente de la AR establecida, y la progresión de la enfermedad cambia si se inicia el tratamiento en etapa precoz⁽¹⁻³⁾.

Los 3 primeros meses después del comienzo de los síntomas representan una fase distintiva y transitoria de la enfermedad caracterizada por un perfil de citoquinas diferente al existente en la AR establecida, que podrían perpetuar la inflamación y conducir al daño estructural y discapacidad funcional.

La discapacidad inicial, debida a la inflamación, es reversible, pero el daño estructural es irreversible y progresivo. Es claro que éste está condicionado por una sencilla fórmula:

$$\text{Inflamación} \times \text{tiempo} = \text{daño estructural},$$

donde el grado de inflamación mantenido en el tiempo es el responsable del deterioro articular.

Cuando el tratamiento remisivo se inicia en los 3 a 4 meses después de iniciados los síntomas, se obtienen mejores resultados y se puede evitar el daño articular, la discapacidad e incluso en algunos casos se puede lograr remisión completa⁽⁴⁾.

Como resultado de todo esto el tratamiento muy precoz de la AR es hoy un objetivo real: **¡cuánto más temprano mejor!**

Desafíos al tratar AR temprana y muy temprana

El tratar tan precozmente a los pacientes con sospecha de esta enfermedad tiene como contrapartida la posibilidad de tratar algún paciente con inmunosupresores, que no tenga una AR. Por esta razón es fundamental hacer un diagnóstico correcto y descartar cuidadosamente otras causas de artritis que no requieren tratamiento con estos fármacos.

En segundo lugar necesitamos conocer los factores predictivos, de progresión y de enfermedad severa, para identificar tempranamente las AR con peor pronóstico⁽⁵⁾.

Existen algoritmos de predicción de la evolución de la AR aplicables a los pacientes con sinovitis muy temprana que ayudan a tomar decisiones terapéuticas (Ver Tabla 1).

Una vez descartados los diagnósticos diferenciales y en presencia de factores predictivos de persistencia y/o severidad se debe iniciar el tratamiento remisivo lo antes posible⁽⁶⁾.

Factores predictivos de artritis erosiva y persistente
* Sexo femenino
* Duración de los síntomas mayor a 12 semanas
* Número de articulaciones dolorosas e inflamadas
* Compromiso de manos
* Tabaquismo
* Reactantes de fase aguda elevados
* Factor reumatoideo positivo
* AC anticitrulinados positivos (ACPA)
* Erosiones presentes en las radiografías desde el inicio

Tabla 1

Es necesario que el paciente consulte más precozmente. Hay data que sugiere que los pacientes demoran más de 3 meses en consultar al médico de primer nivel de atención porque no reconocen los síntomas como indicativos de enfermedad grave, y están desprevenidos en cuanto al beneficio que se obtiene con la consulta y el tratamiento precoz^(7,8).

El retardo en la primera consulta es una barrera importante en la intervención temprana en AR. La segunda barrera se produce después que el paciente consulta en el primer nivel de atención, por la dificultad en acceder al especialista, retardando aún más el inicio del tratamiento.

Por estas razones necesitamos herramientas de comunicación más efectivas alertando a la comunidad que la AR no es una enfermedad benigna y que el diagnóstico y tratamiento precoz pueden cambiar el curso evolutivo de la enfermedad.

Una necesidad, no menos importante, es **incentivar la comunicación fluida entre el médico del primer nivel de atención y el reumatólogo.**

Diagnóstico diferencial en AR

La definición de AR temprana varía según los autores, se señala entre los 3 meses y 3 años luego de iniciados los síntomas⁽⁹⁾.

El Grupo de Estudio PANLAR EOA (*Early Onset Arthritis*) grupo Panamericano liderado por Uruguay, sitúa el plazo límite en **12 meses** de iniciados los síntomas⁽¹⁰⁾.

En AR temprana el diagnóstico diferencial es difícil y requiere una historia clínica y examen físico cuidadosos, y pruebas de laboratorio para identificar elementos característicos de AR o que sugieran un diagnóstico alternativo.

El compromiso poliarticular y simétrico de manos y pies sugiere fuertemente AR, pero cualquier articulación de los miembros superiores o inferiores puede estar comprometida, así como la temporomaxilar y/o esternocostal.

Si la artritis es muy precoz y tiene menos de 6 semanas de duración, con negatividad del factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anticitrulina (ACPA), deben considerarse las causas infecciosas, tanto virales (*Parvovirus B19*, *Hepatitis B*, *C*, etc.), como por otros gérmenes, que más frecuentes en otras latitudes, como la enfermedad de *Lyme* o *Borrelia*. En estos casos, de muy reciente evolución, es fundamental una estrecha observación en el tiempo, con seguimiento clínico y paraclínico frecuente.

Criterios de Clasificación para Artritis Reumatoide. ARC-EULAR 2010

A. Compromiso articular	
1 articulación grande [§]	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones grandes)**	2
4-10 pequeñas articulaciones (con o sin articulaciones grandes)	3
Más de 10 articulaciones (por lo menos una pequeña) ^{††}	5
B. Serología (al menos un resultado para clasificar) [¥]	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR positivo bajo o ACPA positivo bajo	2
FR positivo alto o ACPA positivo alto	3
C. Reactantes de Fase Aguda	
PCR normal y VES normal	0
PCR anormal o VES anormal	1
D. Duración de los síntomas ^{§§}	
6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Factor reumatoideo, anticuerpos anti citrulinados, Velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR).

§ **Grandes art.:** hombros, codos, cadera, rodillas y tobillos.

** **Pequeñas articulaciones:** metacarpo falángicas, interfalángica proximales (IFP), segunda a quinta metatarso falángicas, interfalángica del pulgar y puños. Se excluyen las interfalángicas distales (IFD), primera carpo meta carpiana y primera MTF.

†† En esta categoría, por lo menos uno de los compromisos debe involucrar una articulación pequeña, las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulación grande y adicionalmente pequeñas.

¥ Negativo: valores de unidades internacionales (UI) que son menores o igual al límite superior normal (ULN) para el laboratorio; positivo bajo: UI más altos que ULN pero menor a tres veces su valor; positivo alto: valores de UI superiores a tres veces el valor ULN.

§§ se refiere a la duración de los síntomas auto-reportada por el paciente.

Tabla 2

La positividad del FR y/o ACPA aumentan la sensibilidad diagnóstica, y la especificidad aumenta cuando ambos son positivos. Están presentes en 70-80% de los pacientes con AR.

El FR tiene pobre especificidad, y puede estar presente en 5-10 % de individuos sanos, en 20 a 30% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en las crioglobulinemias (*usualmente causadas por VHC*) y en aquellos con alguna otra enfermedad inflamatoria.

Los reactantes de fase aguda (VES y PCR) están típicamente elevados en AR.

Los Acnticuerpos Antinucleares (ANA) son positivos en más de un tercio de los pacientes con AR, y debe también investigarse Ac. anti DNA y Anti Smith, por su alta especificidad para LES.

La **artrocentesis** (*si corresponde*) e investigación de cristales en el líquido sinovial puede ser de gran ayuda para hacer diagnóstico de enfermedad microcristalina, como la gota y la pseudogota poliarticular que pueden simular una AR. El estudio del líquido sinovial permite además excluir causas infecciosas bacterianas.

La radiografía (RX) de manos y pies debe solicitarse al inicio y ayudan a monitorear la evolución de la enfermedad.

La resonancia magnética y ecografía articular con doppler, son más sensibles que la RX en detectar erosiones y/o sinovitis activa en etapas precoces.

Criterios diagnósticos

En el 2010 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea de Reumatología (EULAR) definieron nuevos criterios de clasificación para AR de corta evolución, con el objetivo de proporcionar un método estandarizado para discriminar, con criterios uniformes, a los individuos que se presentan con una artritis, sin diagnóstico etiológico (*artritis indiferenciada*), y para quienes el riesgo de persistencia de los síntomas o daño estructural es suficiente para considerar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Los criterios de clasificación de ACR-EULAR 2010 (*Ver Tabla 2*) facilitan el diagnóstico de AR en fases tempranas⁽¹¹⁾. Deben aplicarse en aquellos pacientes que tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definida (*articulación inflamada*), que no se explique por otra enfermedad como LES, artritis psoriásica, gota, etc.

Para que un paciente pueda ser clasificado como AR definida, la sumatoria de los puntos de las categorías A, B, C, D debe ser $\geq 6/10$.

Si el score es menor a 6 el paciente no clasifica, pero debe ser reevaluado en la evolución, pues su estado puede cambiar y cumplir criterios en un periodo variable.

Criterios de derivación

Los médicos del primer nivel de atención y otros especialistas necesitan una herramienta sencilla que permita la identificación de los individuos con síndrome articular inflamatorio que deben ser derivados a un reumatólogo para evaluar el inicio de tratamiento con FAME.

ACR-EULAR publicaron en 2013 los criterios de derivación al reumatólogo^(12,13) que incluyen los siguientes ítems:

- 3 articulaciones inflamadas,
- dolor a la compresión metacarpo falángica (MCF) o metatarso falángica (MTF) y
- rigidez matinal superior a 30 minutos.

PANLAR EOA⁽¹⁰⁾ define como criterios de derivación:

- tumefacción de 1 o más articulaciones,
- dolor a la palpación MCF y o MTF y
- rigidez mayor a 30 minutos.

Puntos de corte de los diferentes índices para evaluar actividad de AR

Actividad de la enfermedad	DAS 28	SDAI	CDAI
Remisión	$\leq 2,6$	≤ 5	$\leq 2,8$
Baja	$> 2,6$ a $3,2$	>5 a 20	$>2,8$ a 10
Moderada	$>3,2$ a $5,1$	>20 a 40	>10 a 22
Severa	$>5,1$	> 40	> 22

DAS 28 (Disease Activity Score 28),
SDAI (Simplified Disease Activity Index);
CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Tabla 3

Grado de respuesta al tratamiento y nivel de satisfacción en un paciente con artritis reumatoide

DAS 28 actual	$> 1,2$	$1,2 - 0,6$	$< 0,6$
$< 3,2$	satisfactoria		
$3,2 - 5,1$	insatisfactorio		
$> 5,1$			

Si el DAS28 disminuye más de 1,2 puntos, después de un determinado tratamiento, y queda con un DAS28 menor a 3,2 la respuesta es satisfactoria.

Tabla 4

Regímenes de dosificación de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) recomendados en artritis reumatoide

MTX	Entre 15-25 mg/semana, vía oral. Puede usarse la vía parenteral. Administrar ácido fólico concomitante.
LFN	20 mg/día
HCQ	400 mg/día, vía oral. No superar 6,5 mg/kg /día.
SSZ	2-3 g/día, vía oral.

Tabla 5

Estrategia de manejo: la remisión como objetivo

En las últimas dos décadas hemos asistido a cambios fundamentales en el manejo de la AR tales como la reducción del daño articular y la mejoría de la función física, que son consecuencia del diagnóstico e inicio precoz del tratamiento con FAME.

Las investigaciones sobre los mecanismos patogénicos y el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a diferentes dianas terapéuticas han cambiado diametralmente los resultados y el pronóstico de esta entidad.

El uso de estos fármacos requiere una valoración objetiva y estricta de su eficacia para lo cual se han desarrollado índices compuestos, validados para la práctica clínica y para la investigación: el DAS28, el SDAI y el CDAI.

El **DAS28** (*Disease Activity Score 28*) incluye el número de articulaciones tumefactas y número de articulaciones dolorosas sobre un total de 28 (*hombros, codos, puños, MCF, interfalángicas proximales y rodillas*), la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVAp) y la VES como parámetro bioquímico. La fórmula de cálculo es

bastante compleja por lo que se usa una aplicación que se descarga de internet.

El **SDAI** (*Simplified Disease Activity Index*) no requiere del uso de una herramienta adicional (*calculadora o computadora*), y se calcula mediante la suma algebraica de las siguientes medidas:

- número de articulaciones dolorosas (0-28),
- número de articulaciones tumefactas (0-28),
- EVAp (0-10 cm),
- EVA global de la enfermedad por el médico (0-10 cm) y PCR en mg/dl⁽¹⁴⁾.

El **CDAI** (*Clinical Disease Activity Index*) se calcula también sumando los mismos componentes que el SDAI, pero se excluye el parámetro de laboratorio⁽¹⁵⁾.

Los puntos de corte de estos índices se muestran en la tabla 3. La elección del índice a utilizar depende de la preferencia del médico tratante pero debe realizarse siempre el mismo para poder comparar.

La aplicación de estos índices es sencilla, solo requiere de 3 o 4 minutos para el médico entrenado y debe ser realizada en cada consulta. El objetivo es conocer la actividad de la enfermedad en ese momento y apoyar la toma de decisiones de tratamiento.

La evaluación de la diferencia entre el DAS 28, SDAI o CDAI basal y el de los siguientes controles permite saber si el tratamiento indicado, es eficaz o no.

Si el DAS 28 se reduce 1,2 puntos o más, luego de un tratamiento, se considera una buena respuesta, entre 0,6 y <1,2 respuesta moderada y menos de 0,6 se considera falta de respuesta⁽¹⁶⁾.

A su vez, como resultado a un tratamiento con FAME biológicos o no biológicos, independientemente del grado de respuesta obtenida (*buena, moderada o nula*), el tratamiento puede ser satisfactorio o no teniendo en cuenta el nivel de actividad obtenida luego de la terapia.

Dosificación de los agentes biológicos aprobados para AR disponibles en nuestro país

adalimumab	40 mg S/C cada 2 semanas.
etanercept (Enbrel)	50 mg S/C una vez por semana.
infliximab	3 a 5 mg/kg I/V en 2 horas. Repetir a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión y luego c/8 semanas.
golimumab	50 mg S/C 1 vez por mes.
rituximab	1 g en infusión I/V y repetir a los 15 días. Luego repetir las dos infusiones cada 6 meses o más tiempo, según respuesta.
tocilizumab	162 mg S/C 1 vez por semana.

Tabla 6

Si el nivel de respuesta fue mayor a 1,2, pero el paciente se mantiene con actividad moderada o severa, la respuesta es insatisfactoria⁽¹⁷⁾ (Ver Tabla 4).

¿Cómo lograr remisión?

El objetivo de tratamiento de la AR es la remisión o la baja actividad.

Teniendo en cuenta este hecho, Smolen y col. desarrollaron una estrategia de manejo de estos pacientes, denominada *"treat to target"* (*tratar hasta el objetivo*) que produce mejores resultados que las formas de seguimiento tradicionales⁽¹⁸⁾.

Esta estrategia incluye principios generales y recomendaciones que se basan en:

- tomar decisiones compartidas entre el reumatólogo y el paciente,
- controlar síntomas,
- prevenir daño estructural,
- normalizar la función y la participación social y
- medir la actividad de la enfermedad con índices compuestos ajustando el tratamiento según corresponda para optimizar los resultados.

Los índices de valoración de la actividad deben obtenerse y documentarse regularmente, hasta una vez al mes en los pacientes con actividad alta o moderada, o con menos frecuencia en los que tienen baja actividad mantenida o están en remisión.

Además de tomar en cuenta la actividad de la enfermedad, se deben considerar los cambios estructurales (*valorados por radiografías u otras técnicas de imagen*), el deterioro funcional y las comorbilidades para la toma de decisiones.

Tratamientos disponibles

FAMEs

El metotrexate (MTX) es el FAME más utilizado, en general bien tolerado, se considera el fármaco de primera línea en AR, ya sea en monoterapia o combinado con otros FAMEs o agentes biológicos⁽¹⁹⁾.

Se debe asociar ácido fólico, ya que reduce los efectos secundarios (*intolerancia gastrointestinal, estomatitis, alopecia y toxicidad hepática*), sin reducir su eficacia. El MTX produce una mejoría significativa de la sintomatología que se comprueba luego de 3 semanas con un máximo de respuesta en 2 a 3 meses.

La leflunomida (LFN) es eficaz en el control de la inflamación articular, en la mejoría de la función y en el enlentecimiento del daño radiológico, con una eficacia muy similar al MTX.

La sulfasalazina (SSZ) es otra opción pero con menor efecto que la LFN y el MTX a largo plazo.

La hidroxiquina es el FAME más débil en AR.

En la tabla 5 se muestran los regímenes de dosificación más frecuentes.

Es posible considerar el uso de 2 o más FAMEs antes de considerar agentes biológicos.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides (GC) se justifica solo durante los primeros meses de la enfermedad como terapia puente hasta alcanzar el efecto deseado con las drogas remisivas.

Debido a los efectos secundarios de estos fármacos, su uso prolongado o a dosis elevadas debe evitarse, así como su indicación en monoterapia.

Los GC intraarticulares son una opción útil en el caso de actividad persistente en 1 o 2 articulaciones.

Fármacos biológicos

Los agentes llamados *"biológicos"* son proteínas obtenidas por ingeniería biológica dirigidos a inhibir la función de una determinada molécula implicada en el proceso inflamatorio de la AR.

La oferta de estos fármacos biológicos aumenta rápidamente; actualmente se cuenta con agentes dirigidos contra citoquinas inflamatorias como el TNF-alfa (*adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab pegol*), IL-6 (*tocilizumab*), o cuyos blancos son el linfocito T (*abatacept*) o linfocito B (*rituximab*) (Ver tabla 6).

Existen además fármacos no biológicos que inhiben la señalización intracelular, como por ejemplo el *tofacitinib*. La lista sigue y la investigación abre puertas cada vez más interesantes al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Todos estos fármacos han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de AR cuando no se logra remisión o baja actividad con los FAMEs sintéticos en monoterapia o terapia combinada.

Los "centros de excelencia" como un modelo de gestión en AR

La AR es una enfermedad de gran complejidad y por tanto su manejo requiere de acciones concretas, ya estandarizadas, para lograr el mejor resultado para los pacientes.

Es por esta razón que la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) promueve la creación de "Centros de Excelencia" en AR a través del proyecto REAL (*Red de excelencia en artritis para América Latina*) cuyo objetivo ha sido establecer los requisitos mínimos que un centro debe cumplir para acreditar como tal⁽²⁰⁾.

Un centro de excelencia debe contar con al menos 2 reumatólogos, historia clínica estandarizada (*no necesariamente electrónica*), acceso a exámenes de laboratorio e imagen necesarios, se debe realizar clinimetría (índices de actividad y función), tratar a los pacientes según

estrategia T2T y educarlos de manera que sea posible tomar decisiones compartidas.

Para PANLAR el propósito de establecer Centros de Excelencia es facilitar el acceso a tratamientos de mejor calidad, lograr la remisión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de la discapacidad a largo plazo para los pacientes con AR, optimizando el uso de los recursos en pro de la sustentabilidad del sistema de salud.

Recibido: 02/05/2017
Aprobado: 25/05/2017

Bibliografía

1. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 2006;20:849-63.
2. Nell VP, Machoid KP, Eberl G, Stam TA, Uffmann M, Smollen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906-14.
3. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M 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;46:894-8.
4. Hyrich KL. Patients with suspected rheumatoid arthritis should be referred early to rheumatology. *Br Med J* 2008; 336:215-6.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569.
6. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, 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; 59:762.
7. Sandhu RS, Treharne GJ, Justice EA et al. Comment on: delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology* 2008;47:559-60.
8. Demouelle M, Deane K. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:472-80.
9. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guía de práctica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá, Colombia; 2014:1-95.
10. Ramagli A, Corbacho I, Linhares F, de Abreu P, Teijeiro R, Garau M, Daputo J. and the Pan American League for Rheumatology Early Onset Arthritis (PANLAR EOA Study Group). Characteristic of Patients With Early Onset Arthritis in Latin America: Description of the REPANARC Cohort. *Journal Clinical Rheumatology*. V21, N6, p283-288. September 2015.
11. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 1580-1588. 10.1136/ard.2010.13846.
12. Criterios de derivación a un reumatólogo. *Uptodate* dec. 2013.
13. Smolen J, Aletaha D, Machold K. Assessing the probability of developing rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated inflammatory arthritis. *Update* 2008.
14. Aletaha D; Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.
15. Aletaha D; Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.
16. Schneeberger, EE; Marengo MF; Papisidero SB; Chaparro del Moral RE; Citera G. Clinimetría en artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*. Año 19 N°2.
17. Balsa A. How Do We Evaluate an Inadequate Response in a Patient With Rheumatoid Arthritis in the Clinical Praxis? *Reumatol Clin*. 2007;3(1):38-44.
18. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma B. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631637.
19. Combe B; Landewe R; Lukas C. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):34-45.
20. Santos-Moreno P, Galarza-Maldonado C, Caballero-Urbe CV. REAL-PANLAR Project for the Implementation and Accreditation of Centers of Excellence in Rheumatoid Arthritis Throughout Latin America: A Consensus Position Paper From REAL-PANLAR Group on Improvement of Rheumatoid Arthritis Care in Latin America Establishing Centers of Excellence. *J Clin Rheumatol*. 2015 Jun;21(4):175-80.