



Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

“Artritis Reumatoidea: tratamientos farmacológicos en la zona sur de la provincia de Buenos Aires y su evolución desde el 2010 hacia el 2020”

Alumno: Tobías González

Matrícula: 2650

Carrera: Farmacia (1404)

Tutor/a: María Graciela López Ordieres

Año 2021

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo constante.

A mis abuelos por la confianza que me tienen.

A mis amigos por exigirme todos los días que me reciba.

A Pilar por su apoyo incondicional.

A mis compañeros de la UB por estar siempre en este largo proceso.

A mis compañeros del trabajo (Dromex).

A mi tutora, la Profesora María Graciela López Ordieres, por su paciencia y dedicación a lo largo de este trabajo.

Índice

Resumen	4
Palabras Clave	5
Abstract	6
Introducción	7
Criterios de diagnóstico y clasificación	7
Biomarcadores de diagnóstico en AR	9
Tratamientos de la enfermedad	10
Artritis Reumatoidea en Argentina	14
Síndrome de Felty	14
Preguntas de investigación	15
Objetivos	16
Objetivos generales	16
Objetivos específicos	16
Materiales y métodos	17
Resultados	19
Discusión	33
Conclusión	37
Anexo	39
Anexo 1	39
Anexo 2	42
Bibliografía	49

Resumen

Aproximadamente el 1% de la población argentina padece de Artritis Reumatoidea. La investigación llevada a cabo en este trabajo se realizó a partir del análisis de una encuesta hacia los pacientes de la misma con el fin de conocer los tratamientos utilizados en la actualidad. Estos resultados se han cotejado con otros estudios realizados en el país acerca de los tratamientos y otros parámetros como la prevalencia de la enfermedad. A partir de estas comparaciones, concluir que ha habido cambios en los tratamientos. Aunque el tratamiento principal se haya mantenido en el tiempo, destacar por sobre todo el crecimiento del uso de los fármacos biológicos como terapia principal para lograr la remisión de la enfermedad.

Palabras Clave

Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), American College of Reumatology (ACR), fármacos biológicos, Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), Sociedad Argentina de Reumatología, biomarcador.

Abstract

Approximately 1% of the Argentine population suffers from Rheumatoid Arthritis. This research was carried out from the analysis of a survey answered by the patients in order to know the treatments currently used. These results have been compared with other studies carried out in the country about treatments and other parameters such as the prevalence of the disease. From these comparisons, we can conclude that there have been changes in the treatments. Although the main treatment has been maintained along the time, it is worth highlighting above all the growth in the use of biological drugs as the main therapy to achieve remission of the disease.

Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica y progresiva caracterizada por una sinovitis erosiva simétrica en la cual el tejido conectivo prolifera (pannus) y erosiona el cartílago y el hueso de las pequeñas y grandes articulaciones. La membrana sinovial es la primera estructura comprometida, con posible compromiso extra-articular en cualquier momento de su evolución. Los cambios inflamatorios sistémicos pueden provocar afectación de otros órganos tales como el corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros. La progresión de la AR puede limitar la capacidad de los pacientes para realizar las actividades de la vida diaria y su trabajo.

Es una enfermedad universal y su etiología es desconocida, aunque se acepta que posiblemente exista una exposición ambiental o factor desencadenante que actúe en pacientes predispuestos. Afecta alrededor del 1% de la población mundial, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad. Dicha enfermedad tiene una prevalencia mayor en mujeres por sobre hombres (3:1) y se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años.

Esta es enfermedad grave ya que compromete la calidad de vida del individuo. Sus efectos destructivos comienzan a aparecer en el paciente a partir de un período de 5 meses, el proceso es lento y si se trata tempranamente se mejora el pronóstico notablemente. Diversos estudios han encontrado un aumento de la mortalidad de hasta 3 veces, siendo debida a la edad y sexo de los pacientes con artritis reumatoidea (AR) en comparación con la población general. La mortalidad parece aumentar con el tiempo de evolución de la enfermedad, es mayor en mujeres que varones. La causa de muerte reportada es la enfermedad cardiovascular, seguida de las enfermedades infecciosas y cánceres.

Criterios de diagnóstico y clasificación

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad que se diagnostica por un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas. Estos criterios no son de diagnóstico, sino que son de clasificación y nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas, pero no son útiles para diferenciar la AR de otras poliartritis como por ejemplo las de origen viral. Una vez reconocida la presencia de artritis reumatoidea se descartan otros diagnósticos de artritis y se estima el riesgo de desarrollar artritis persistente o erosiva que está asociada a la presencia del Factor Reumatoideo (FR) en sangre y/o anticuerpos anti-citruínas (anti-CCP).

Los criterios de clasificación fueron formulados por el ACR (American College of Rheumatology) en 1987 y se han ido actualizando a través del tiempo. En principio los criterios de clasificación de 1987 se pueden aplicar a cualquier individuo y se considera AR probable cuando se presentan 4 o más criterios de los 7 mencionados.

Ellos son:

1. Rigidez matutina articular de 1 hora o más
2. Artritis de 3 o más grupos articulares
3. Artritis de articulaciones de las manos
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoides
6. Presencia de Factor reumatoide en suero
7. Alteraciones radiográficas

Con el objetivo de prevenir que los pacientes lleguen al estadio de enfermedad crónica necesario para cumplir con estos criterios, en 2010, el ACR en conjunto con la EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) desarrollaron un nuevo enfoque para la clasificación de la AR basado en la importancia de un diagnóstico temprano, para que el tratamiento prevenga o minimice los riesgos de aparición de secuelas. Sin embargo, estos criterios son aplicables a pacientes que contengan las siguientes características:

- Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica y que no pueda explicarse por otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación de la Tabla 1.

Estos criterios también son aplicables en los pacientes que presenten una AR evolucionada siempre y cuando:

- I. Presenten erosiones típicas de AR.
- II. Presenten una enfermedad de larga evolución activa o inactiva cuyos datos permitan la clasificación de los criterios mencionados.

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥6:	Puntuación
A. Afectación articular*.	0
1 articulación grande afectada§	1
2-10 articulaciones grandes afectadas	2
1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
4-10 articulaciones pequeñas afectadas(con o sin afectación de grandes articulaciones)	5
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	
B. Serología (al menos se necesita un resultado)	0
FR y anti-PCC negativos	2
FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)¶	3
FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 valor normal)¶	
C. Reactantes de fase aguda	0
VSG y PCR normales	1
VSG y/o PCR elevadas	
D. Duración de los síntomas	0
<6 semanas	1
≥6 semanas	

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.¹

La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) incluyó en la última edición de la Guía Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea (2013) a los factores de mal pronóstico en AR temprana². Estos son:

1. Factor Reumatoideo positivo: Este predice el desarrollo de la Artritis Reumatoidea como también de daño radiológico y en altos niveles se asocia también con manifestaciones extra-articulares.
2. Sexo femenino: Las mujeres tienden a presentar un peor pronóstico de la AR, mostrando una incapacidad funcional mayor con el progreso de la enfermedad.
3. Homocigosidad de los alelos HLA-DR 0401 y 0404: El genotipo HLA se asocia con mayor susceptibilidad para la enfermedad.
4. Actividad inflamatoria elevada.
5. Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
6. Compromiso de articulaciones en las manos.
7. Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (3 meses o más): Los pacientes que tengan un retraso en el inicio del tratamiento tendrán peor pronóstico funcional en comparación a los pacientes que inician el tratamiento anticipado.
8. Detección precoz de erosiones radiológicas: El daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR.
9. Grados elevados de discapacidad funcional.
10. Presencia de manifestaciones extraarticulares: Asociados a la presencia de FR.
11. Bajo nivel socioeconómico.
12. Presencia de otros anticuerpos: Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP) son altamente específicos para la AR reciente, se asocian también con las erosiones y progresión de estas.

Biomarcadores de diagnóstico en AR

En los criterios de diagnóstico o de clasificación formulados por el ACR en 1987 mencionados anteriormente, el único biomarcador incluido era el Factor Reumatoideo. Este biomarcador tiene como principales desventajas su baja especificidad y su aparición tardía, es por lo que se inició la búsqueda de marcadores tempranos de la enfermedad para poder iniciar un

¹ Disponible en: *Artritis Reumatoidea*. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. Unidad de Reumatología. Hospital Clínico de Sant Joan d'Alacant.

² Disponible en: *Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea*. Sociedad Argentina de Reumatología.

tratamiento precoz y adecuado con el fin de detener el daño articular. A partir de los avances e investigaciones, se han descubierto a los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP) como nuevos biomarcadores con un mejor balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de AR. Estos anticuerpos tienen una especificidad mucho más elevada que la del RF y están dirigidos contra residuos citrulinados de la filagrina. Su aparición es más precoz que la del RF por lo que no se necesita llegar a un estadio crónico de la enfermedad.

Actualmente se postula que entre el 70% y el 80% de las AR son Anti-CCP positivo, estas determinan una variante de la enfermedad con mayor actividad, mayor erosión y destrucción articular y mayor deterioro de la función articular a largo plazo.

La presencia o ausencia del RF y de Anti-CCP tienen un interés diagnóstico, pero también los niveles en los que se encuentran son importantes. De hecho, en la Tabla 1 donde se mencionan los nuevos criterios de AR, varía la puntuación dependiendo del nivel de estos biomarcadores a nivel serológico.

Tratamientos de la enfermedad

El tratamiento de la AR generalmente es de por vida, este incluye tanto medicamentos como ejercicio, terapias complementarias y en algunos casos hasta cirugía. El principal objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad, y en caso de que no sea posible, retardar la destrucción de la articulación.

Otros de los objetivos del tratamiento son: disminuir el dolor, mejorar la movilidad articular, evitar la pérdida de capacidad funcional, mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad. Para lograr todos estos objetivos se requiere el uso de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico: Este comprende la educación sanitaria del paciente, ejercicio físico adaptado al paciente y un descanso y dieta adecuada. Es fundamental para el paciente dejar de lado el hábito de fumar ya que está demostrado que se correlaciona con mayor dolor y progresión de la enfermedad. Algunas terapias adicionales pueden ayudar a disminuir el dolor y mejorar la movilidad articular, como, por ejemplo: fisioterapia, kinesiología, hidroterapia, acupuntura, ultrasonido, entre otras.

Tratamiento farmacológico: Está comprendido principalmente por: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMEs) y biológicos (FARMEb), glucocorticoides y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

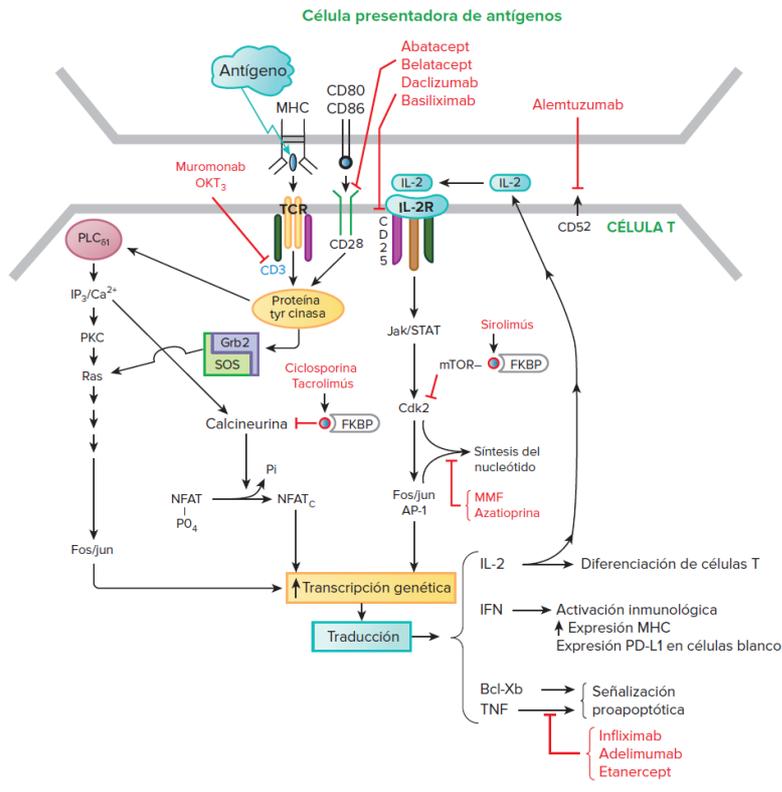


Fig 1. Activación de las células T y sitios de acción de agentes inmunosupresores

- **AINEs:** Se utilizan habitualmente en el tratamiento de la AR por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Estos no alteran el curso de la enfermedad, por lo que no deberían utilizarse como monoterapia ni sustituyen a los FARME. Se utilizan principalmente como complemento del tratamiento en el manejo del dolor y la inflamación.

No selectivo		Cox-2 selectivo		Cox-2 específico	
AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria
Diclofenaco	150 mg	Nimesulida	100 a 200 mg	Celecoxib	200 a 400 mg
Ibuprofeno	1200 a 2400 mg	Meloxicam	7.5 a 15 mg	Etoricoxib	60 mg a 120 mg
Indometacina	75 a 150 mg				
Ketoprofeno	150 a 200 mg				
Naproxeno	500 a 1000mg				
Piroxicam	10 a 20 mg				

Tabla 2. AINEs y dosis recomendada en pacientes con AR.³

- **FARME:** Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son un grupo heterogéneo de fármacos con distintos mecanismos de acción capaces de reducir o prevenir el daño articular causado por la AR y preservar la función articular. Está demostrado que suprimen el proceso inflamatorio y que reducen la erosión en las

³ Disponible en: *Artritis Reumatoide*. Serie guías clínicas MINSAL. Gobierno de Chile.

articulaciones, retrasando así la progresión de la AR y permitiéndole al paciente obtener una mejor calidad de vida.

Este grupo de fármacos está dividido en dos categorías:

- FARME sintéticos (FARMEs): Son fármacos que primordialmente fueron sintetizados y luego se descubrió su actividad antirreumática. Gracias a la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos se desarrollaron FARME sintéticos dirigidos contra dianas específicas, por lo tanto, este grupo se clasifica de la siguiente manera:
 - FARME sintéticos convencionales: Desarrollados de forma tradicional, están comprendidos por Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina y Ciclosporina.
 - FARME sintéticos específicos: Son fármacos orales desarrollados para interactuar con moléculas específicas. Estos son Tofacitinib y Baricitinib.

FARMEs	Mecanismo de acción	Dosis recomendada	Efectos adversos más comunes
Metotrexato	Inhíbe competitivamente la dihidrofolato-reductasa	7,5-25 mg semanal	Hepatotoxicidad, neumonitis, trastornos gastrointestinales
Leflunomida	Inhíbe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa	20 mg/día	Hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales
Hidroxicloroquina	Desconocido	200-400 mg/día	Toxicidad ocular, hiperpigmentación, trastornos gastrointestinales
Sulfasalazina	Inhíbe ciclooxigenasa y lipooxigenasa	500 mg/día, dosis máxima de 3g/día	Hepatotoxicidad, rash, oligospermia, trastornos gastrointestinales
Azatioprina	Antimetabolito de las purinas	500-100 mg/día	Hepatotoxicidad, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad
Ciclosporina	Inhíbe la producción de linfocitos T	2,5-5 mg/kg/día	Hipertensión arterial, hirsutismo, trastornos gastrointestinales
Tofacitinib	Inhibidor de la Janus Quinasas (JAK)	5 mg dos veces al día	Infecciones bacterianas, sinusitis, dislipidemia

Tabla 3. FARMEs: mecanismo de acción, dosis y efectos adversos en pacientes de AR. Elaboración propia

- FARME biológicos (FARMEb): Son fármacos que fueron desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, ya sea una proteína soluble o un receptor de superficie. Los fármacos que pertenecen a este grupo son: Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab y Rituximab. Los efectos adversos más comunes que suelen presentarse en el tratamiento con FARMEb son:
 - Reacciones de hipersensibilidad
 - Cefaleas
 - Reacciones en el sitio de inyección

- Hepatotoxicidad
- Trombocitopenia
- Acné
- Hipertensión
- Inmunogenicidad inducida por el tratamiento
- Náuseas

FARMEb	Clasificación	Mecanismo de acción	Dosis recomendada	Vía de administración
Etanercept	Proteína de fusión	Anti TNF-a	50 mg cada 7 días	Subcutáneo
Infliximab	Anticuerpo monoclonal	Anti TNF-a	3 mg/kg al inicio y a las semanas 2 y 6	Infusión Intravenosa
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal	Anti TNF-a	40 mg cada 14 días	Subcutáneo
Golimumab	Anticuerpo monoclonal	Anti TNF-a	50 mg cada 30 días	Subcutáneo
Certolizumab	Anticuerpo monoclonal	Anti TNF-a	400 mg en la semana 0, 2 y 4, luego 200 mg cada 2 semanas	Subcutáneo
Abatacept	Proteína de fusión	Inhibidor Interleukina IL-6	125 mg cada 7 días, difiere según el peso	Infusión Intravenosa y subcutáneo
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor de coestimulación de linfocitos T	8 mg/kg cada 4 semanas	Infusión Intravenosa y subcutáneo
Rituximab	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor de linfocitos B	2 dosis de 1g separadas por 14 días. Repetir al mes 6 y 12.	Infusión Intravenosa

Tabla 4. FARMEb: mecanismo de acción, dosis y vía de administración. Elaboración propia.

- **Glucocorticoides:** Está comprobado que tienen acciones analgésicas y antiinflamatorias en la AR. Los glucocorticoides se pueden utilizar tanto como monoterapia como en combinación con los FARME, tienen la capacidad de atrasar la progresión del daño radiológico articular y reducir la inflamación. Dado que tienen múltiples efectos colaterales se recomienda su uso por el menor tiempo posible y en la dosis más baja posible. Los corticoides suelen presentar varios efectos adversos, como la pérdida de masa ósea. Por eso se recomienda al paciente suplementar con calcio y vitamina D para evitar la posible aparición de osteoporosis inducida por el tratamiento. Los glucocorticoides que se utilizan en pacientes con AR son: Prednisona, Metilprednisona, Hidrocortisona, Betametasona y Dexametasona.

Prednisona	Metilprednisolona	Hidrocortisona	Betametasona	Dexametasona
5 mg	4 mg	20 mg	0,6 mg	0,75 mg

Tabla 5. Glucocorticoides y dosis utilizados en pacientes con AR.⁴

Artritis Reumatoidea en Argentina

En Argentina se realizaron escasos estudios sobre prevalencia de la AR. En los últimos años se llevaron a cabo 3 estudios en total: en Luján en el año 2010, en Tucumán en el año 2016 y en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el año 2016. La edad media al diagnóstico fue de $45,2 \pm 13,7$ años. Los resultados obtenidos fueron similares, el dato obtenido más recientemente sobre la prevalencia total es de 0.94% (IC95% 0.86-1.02), siendo 1.54% (IC 95% 1.40-1.69) en mujeres y de 0.40% (IC 95% 0.32-0.40) en hombres. En el estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires se estudió también la incidencia de la enfermedad, donde se observó que la misma fue de 2.4 por cada 10000 personas/año, siendo en mujeres de 3.3 por cada 10000 personas/año y menor en varones de 1.1 por cada 10000 personas/año.

Trasladando los datos de la prevalencia de AR en Argentina al censo del año 2010, se considera que existen 400000 personas que padecen AR en el país, siendo aproximadamente el 1% de la población argentina.

Síndrome de Felty

El Síndrome de Felty (SF) es una manifestación extra-articular de la artritis reumatoidea que está caracterizada por la tríada de AR, neutropenia persistente y esplenomegalia de tamaño variable. Una de las mayores complicaciones es que provoca susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Es una complicación sistémica rara ya que se presenta en menos del 1% y en general aparece a partir de los diez años de iniciada la AR. Esta enfermedad presenta una fuerte asociación con el haplotipo HLA-DR4 presentada casi en el 95% de los casos.

El diagnóstico es clínico incluyendo un examen físico y un hemograma completo donde se va a verificar la presencia de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, como también el valor sérico del factor reumatoide, de los anticuerpos Anti-CCP y la positividad en HLA-DR4.

El tratamiento, al igual que en AR, se enfoca en disminuir el dolor articular, las infecciones y evitar las deformaciones óseas con el objetivo adicional de tratar la neutropenia y las infecciones bacterianas que se presenten. Es por ello, que se incluyen algunos FARME sintéticos y más recientemente se están utilizando FARME biológicos en pacientes con SF resistente, en mayor medida el Rituximab. Se utiliza también el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para tratar la neutropenia y así mejorar el recuento de los neutrófilos. En los casos en que los pacientes son resistentes a la esplenomegalia se puede llevar a cabo la ejecución de una esplenectomía.

⁴ Disponible en: *Artritis Reumatoide*. Serie guías clínicas MINSAL. Gobierno de Chile.

Preguntas de investigación

- ¿Cuáles son los tratamientos actuales utilizados por los pacientes de Artritis Reumatoidea en Buenos Aires?
- ¿Cómo ha cambiado el tratamiento de la enfermedad con el transcurso del tiempo?
- Al ser un tratamiento crónico, ¿de qué manera lo solventan?

Objetivos

Objetivos generales

- Estudiar los tratamientos farmacológicos utilizados por los pacientes en la zona del Gran Buenos Aires, específicamente en la zona de Glew y en menor medida de La Plata, mediante la implementación de una encuesta electrónica a una muestra de esos pacientes.
- Recolectar los casos de Síndrome de Felty reportados a nivel mundial durante los años 2010-2020 que fueran concomitantes o no a la AR, para estudiar características de esta enfermedad y tratamientos empleados.

Objetivos específicos

- Conocer cuál es el tratamiento mayormente utilizado en la actualidad en nuestro medio, y, verificar si hubo cambios en el mismo con el transcurso del tiempo.
- Cotejar los resultados de la encuesta con estudios realizados previamente en el país.

Materiales y métodos

El hecho de que la Artritis Reumatoidea sea una enfermedad que afecta al 1% de la población argentina, despertó el interés del desarrollo de una encuesta con el objetivo de analizar los distintos tratamientos utilizados por los pacientes que residen en la Zona Sur de la Provincia de Buenos Aires. Dicha encuesta se adjuntará en el anexo.

A partir de la última edición de la Guía de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea publicada por la Sociedad Argentina de Reumatología en 2013, se realizó un análisis sobre los tratamientos farmacológicos utilizados en el país y estos se contrastaron con la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoidea publicada por la Sociedad Española de Reumatología en el año 2019 con el fin de verificar si hubo cambios en los tratamientos durante ese periodo.

La encuesta se llevó a cabo entre el mes de agosto y octubre de 2020 reclutando un total de 150 personas de la zona sur de la Provincia de Buenos Aires, preferentemente de Glew y en menor medida de La Plata. Esta se basó en 8 secciones, conteniendo preguntas de opción múltiple y otras preguntas de breve desarrollo. Las encuestas se hicieron por medio de internet mediante la plataforma Google Forms, una aplicación de administración de encuestas.

Para llevar a cabo la encuesta se tuvieron en cuenta ciertos criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Que sea residente de la zona sur de Buenos Aires
- Que padezca Artritis Reumatoidea
- Que este actualmente bajo tratamiento
- Que sean mayores de edad
- Que pueda participar de la encuesta online

Criterios de exclusión:

- Que haya abandonado el tratamiento

Los resultados obtenidos a partir de esta investigación se compararon con otros trabajos publicados, teniendo en cuenta el sesgo con respecto al número de encuestados.

Además, se realizó un análisis cuali y cuantitativo sobre los reportes de casos de Síndrome de Felty y sus tratamientos farmacológicos a nivel mundial entre los años 2010 y 2020,

encontrados en las bases de datos PubMed y Scielo. Se consideraron los reportes de casos publicados que cumplían con los criterios de inclusión y no con los de exclusión, como se describen a continuación.

- Criterios de inclusión:

- Reportes de casos o series de casos del síndrome de Felty
- Características de los pacientes:
- Edad: sin restricción.
- Género: indistinto.
- Fecha: desde enero 2010 hasta diciembre de 2020.
- Idioma: español e inglés.

- Criterios de exclusión:

- Ensayos en animales.
- Estudios computacionales.
- Idioma que no se pudiera interpretar.
- Casos que reportan la aparición concomitante de AR y SF

Los datos obtenidos se trasladaron a una planilla en Excel que se incluye en esta tesina en el anexo 1.

Resultados

La encuesta alcanzó a un total de 150 de personas que padecen Artritis Reumatoidea, que sean residentes de la zona sur de Buenos Aires y que están bajo tratamiento. La primera parte de la encuesta se trata sobre datos demográficos y la segunda parte se orienta hacia la enfermedad y sus tratamientos.

Los porcentajes que representan el género de los encuestados fueron los siguientes:

Género de los encuestados (n=150)

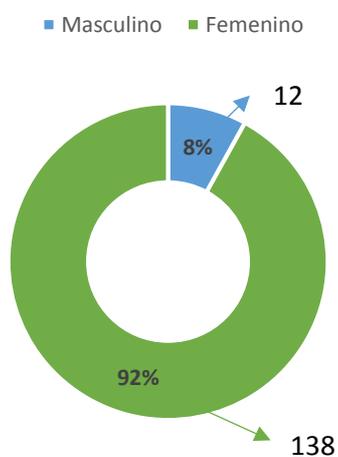


Fig 1. Género de las 150 personas encuestadas.

Esta no fue una pregunta obligatoria por una cuestión ética y teniendo en cuenta el contexto actual sobre el tema, los encuestados donde podrían sentirse incómodos, aunque fue respondida por todos ellos.

El promedio de edad de los encuestados fue de 47,6 años y los porcentajes que representan su edad son los siguientes:

Distribución de encuestados según rango etario (n=150)

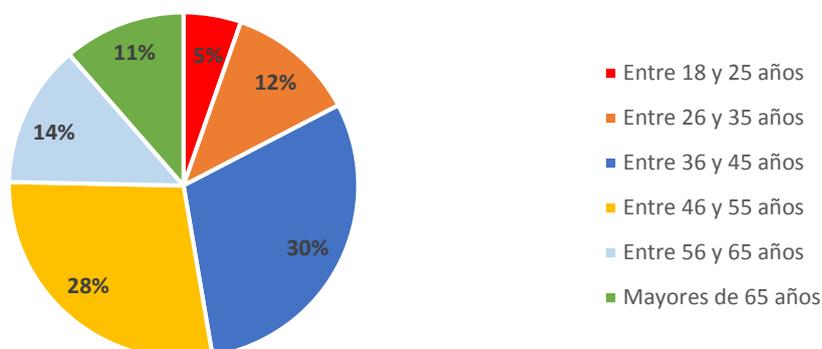


Fig 2. Rango etario de las 150 personas encuestadas.

El promedio de edad en el que les fue diagnosticada la enfermedad fue de 33,7 años.

Con respecto a los antecedentes familiares con respecto a la enfermedad se obtuvo el siguiente resultado:

Antecedentes familiares (n=150)

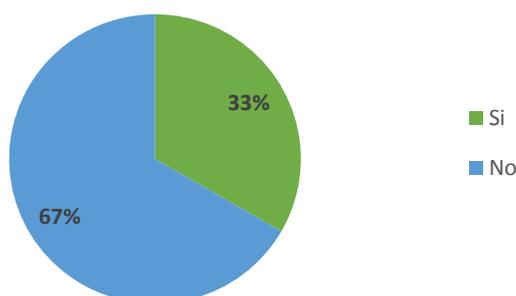


Fig 3. Antecedentes familiares sobre Artritis Reumatoides de los 150 encuestados

Dado que la Artritis Reumatoidea es una enfermedad que afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral, los resultados acerca de si eran laboralmente activos o no al momento de contraer la enfermedad fueron los siguientes:

Situación laboral al momento del diagnóstico

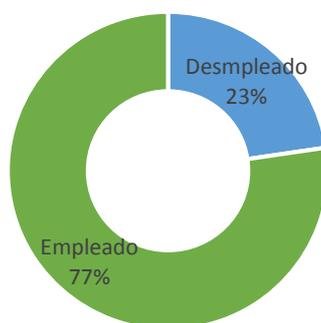


Fig 4. Situación laboral de los encuestados al momento del diagnóstico.

En cuanto a la clasificación funcional que poseen los encuestados, estos fueron los resultados:

Tipo de clasificación funcional (n=150)

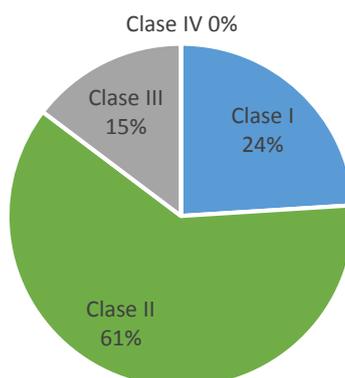


Fig 5. Tipos de clasificación funcional que poseen los encuestados.

Con el fin de que los encuestados sepan que significa cada clase, dentro de la encuesta se describió brevemente cada una de ellas:

- **Clase I:** Capacidad para realizar todas las actividades cotidianas sin dificultad.
- **Clase II:** Capacidad para realizar las actividades normales a pesar de las dificultades causadas por la restricción de la movilidad de una o más articulaciones.
- **Clase III:** Capacidad para realizar solo algunas actividades cotidianas y de autoservicio o una incapacidad total.
- **Clase IV:** Inmovilización de alto grado o inmovilización completa en cama o en silla de ruedas; capacidad de autoservicio parcial o totalmente abolida.

Con respecto a las evaluaciones del médico al paciente para diagnosticarle la enfermedad, al 94% de los encuestados se les pidió un análisis de sangre, al 80% se les realizó una evaluación física, ya sea evaluación del dolor, hinchazón, enrojecimiento entre otros parámetros. Al 65% de los encuestados se les solicitó una radiografía y al 28% una resonancia magnética. El 50% de los encuestados requirieron de un análisis de orina, al 13% se les realizó la prueba del líquido en las articulaciones y solamente al 0,05% se les solicitó una biopsia.

Evaluaciones del médico al diagnosticar la enfermedad (n=150)

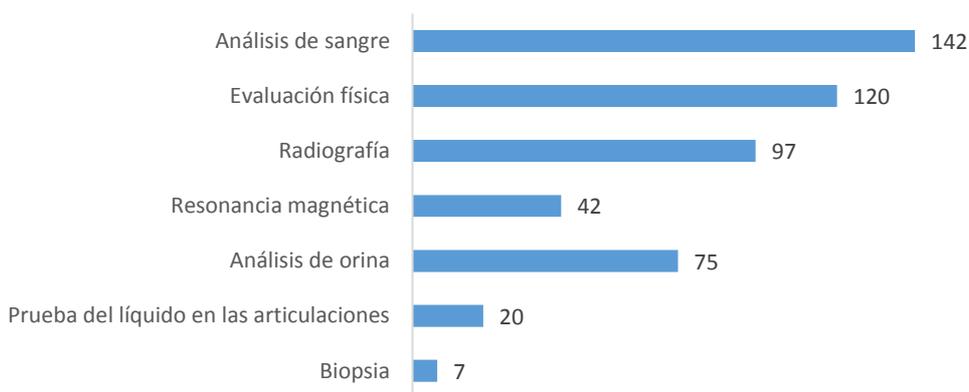


Fig 6. Evaluaciones realizadas por el médico al momento de diagnosticarle la enfermedad a los encuestados.

Enfocándonos hacia el lado del tratamiento farmacológico de la enfermedad se les preguntó a los encuestados cuál era el tratamiento actual que llevaban a cabo, estos fueron los resultados:

Tratamiento farmacológico principal actual (n=150)

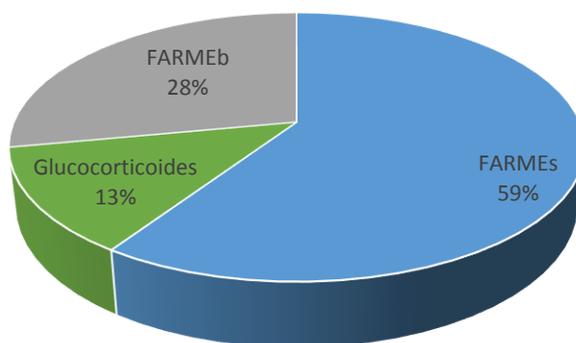


Fig 7. Tratamiento actual de los encuestados.

Para que los encuestados sepan a qué grupo de fármacos correspondía su actual medicación se detalló brevemente las drogas que pertenecían a cada grupo de esta manera:

- **FARMEs** (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos): Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Tofacitinib.
- **Glucocorticoides:** Hidrocortisona, Cortisona, Prednisolona, Prednisona, Metilprednisona, Betametasona, Dexametasona
- **FARMEb** (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos): Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab, Rituximab.

Dependiendo lo que el encuestado responda a esta pregunta, la encuesta se dividió en 3 secciones distintas con el fin de obtener una mayor información acerca del tratamiento llevado a cabo, cambios de tratamiento y los principales efectos adversos que se presentaron durante el mismo. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

De total de 150 encuestados, 101 reportaron haber tenido un cambio de tratamiento representando al 67,33% del total de la muestra.

Tratamiento con FARMEs

En cuanto al tratamiento con FARMEs, utilizado por el 59% de los encuestados, los fármacos utilizados se dividieron de esta manera:

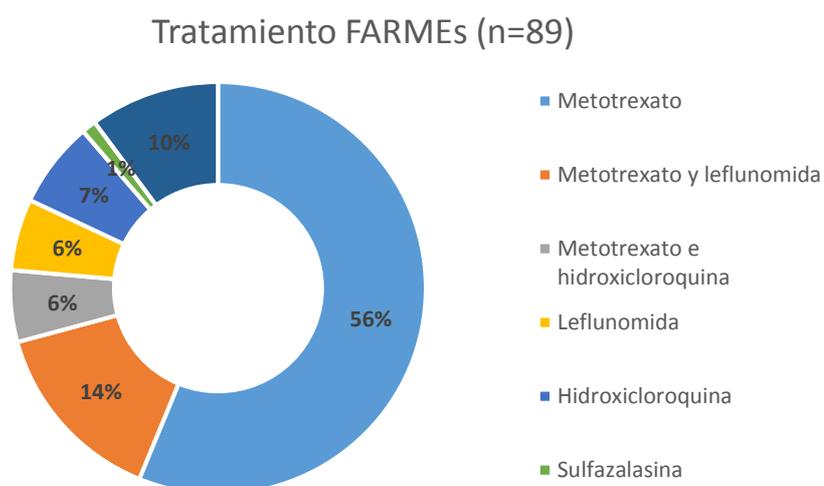


Fig 8. Fármacos utilizados por los encuestados.

Los resultados acerca de si habían tenido un cambio de tratamiento se plasmaron de la siguiente manera:

Cambio de tratamiento (n=89)

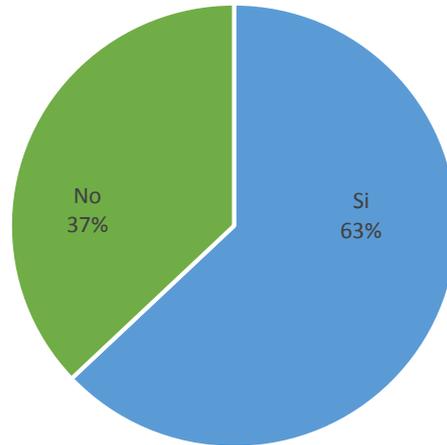


Fig 9. Cambios de tratamiento utilizando FARMES.

Los encuestados que reportaron un cambio de tratamiento respondieron al motivo del mismo y el resultado fue el siguiente:

Motivo por el cual cambio el tratamiento (n=56)

Falta de eficacia Aumento de efectos adversos

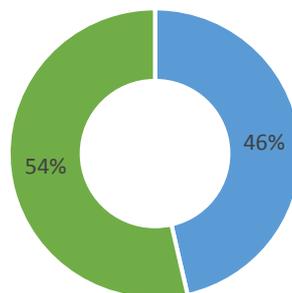


Fig 10. Motivos por el cual el encuestado cambió el tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos presentados durante el tratamiento con FARMES, la caída de cabello fue el más reportado habiéndolo presentado el 39% de los encuestados, el 24% de

los encuestados reportó haber sufrido de hepatotoxicidad, el 17% reportó vómitos, el 18% erupción cutánea, el 9% reportó diarrea, el 6,7% reportó fiebre, el 4,5% problemas renales y el 1% acné. El 29% de los pacientes que utilizan FARMES como tratamiento principal reportó no haber presentado ningún efecto adverso.

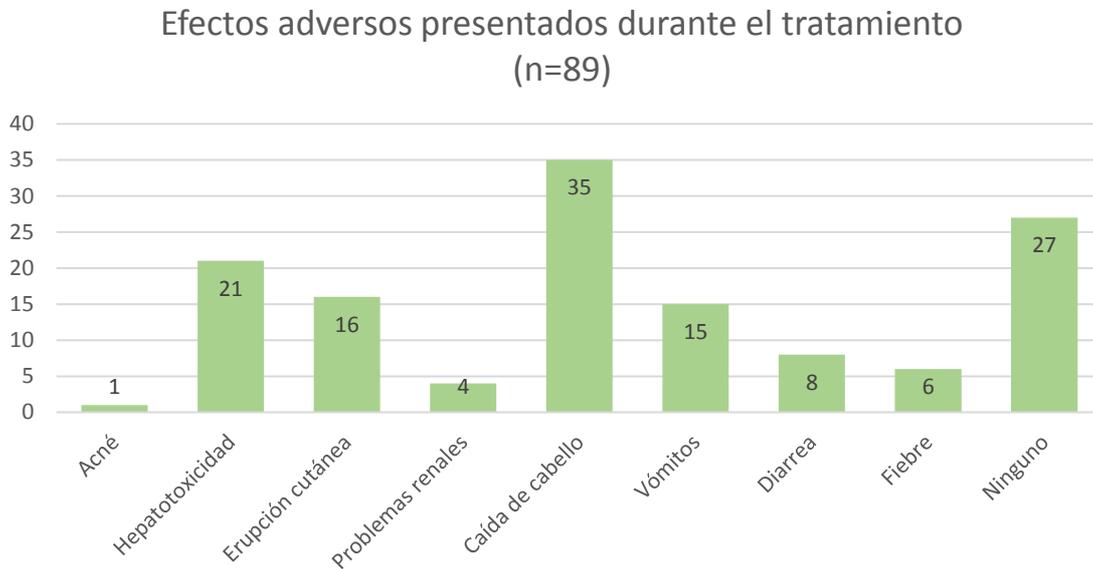


Fig 11. Efectos adversos presentados en los encuestados durante el tratamiento con FARMES.

Tratamiento con Glucocorticoides

En cuanto al tratamiento con Glucocorticoides como tratamiento principal, llevado a cabo por 19 de los 150 encuestados, las preguntas fueron las mismas y los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

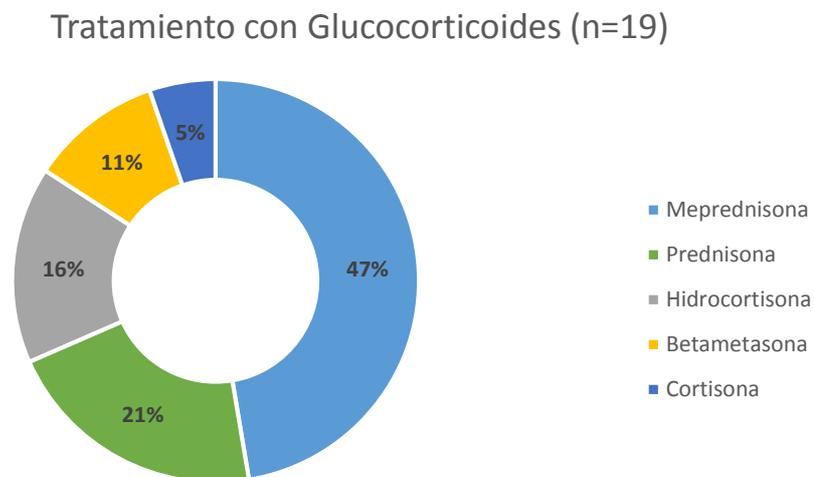


Fig 12. Glucocorticoides utilizados por los encuestados.

Los cambios de tratamiento se plasmaron de la siguiente manera:

Cambio de tratamiento (n=19)

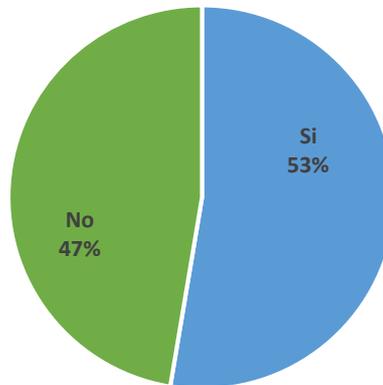


Fig 13. Cambio de tratamiento utilizando Glucocorticoides como tratamiento principal.

Los motivos del cambio de tratamiento reportado por 10 de los 19 encuestados que utilizan a los Glucocorticoides como tratamiento principal fueron los siguientes:

Motivo por el cual cambió el tratamiento (n=10)

■ Falta de eficacia ■ Aumento de efectos adversos

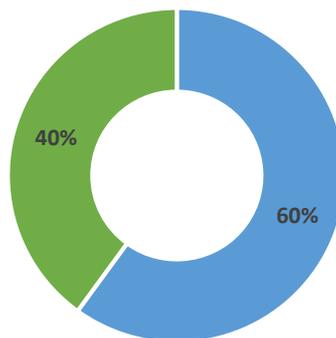


Fig 14. Motivo por el cual los encuestados cambiaron de tratamiento.

Los efectos adversos presentados durante el tratamiento con Glucocorticoides se plasmaron de la siguiente manera: el insomnio y la hipertensión fueron los más reportados por el 47% de los encuestados. La obesidad, la atrofia muscular y los problemas gastrointestinales fueron reportados por el 37% de los mismos. El 16% reportó haber sufrido de acné y dislipidemia, y el

0,05% de osteoporosis y diabetes mellitus. El 19% de los encuestados que utilizan glucocorticoides reportó no haber presentado ningún efecto adverso.

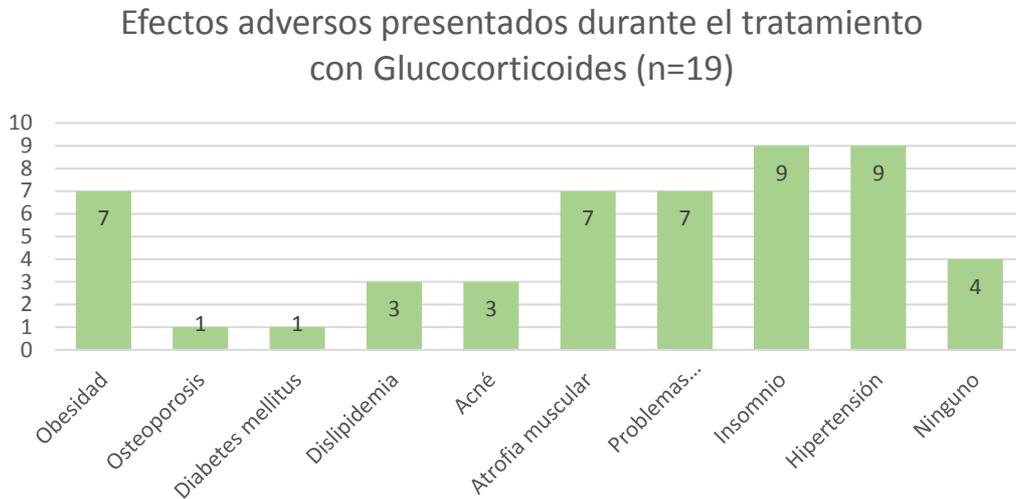


Fig 15. Efectos adversos presentados en los encuestados durante el tratamiento con Glucocorticoides.

Tratamiento con Fármacos Antirreumáticos modificadores de la enfermedad Biológicos

En cuanto al tratamiento con fármacos biológicos, utilizado por 42 de los 150 encuestados, los resultados se vieron plasmados de la siguiente manera:

Los fármacos biológicos utilizados por los encuestados fueron:

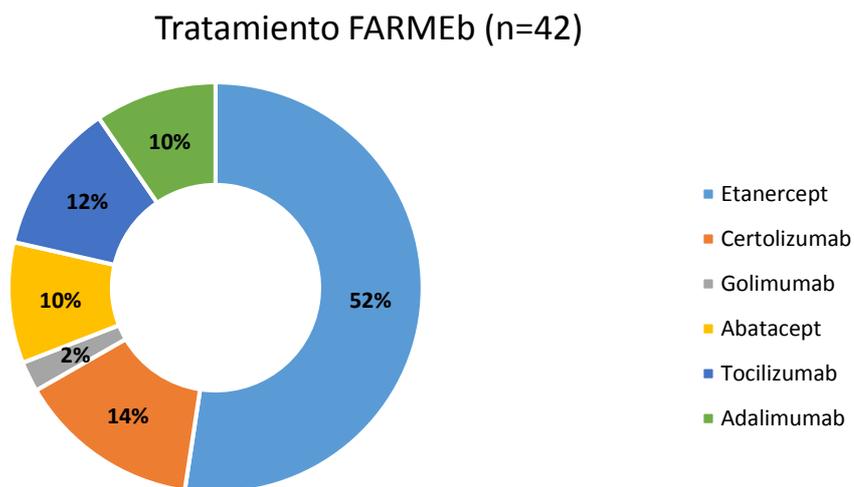


Fig 16. Fármacos biológicos utilizados por los encuestados.

La pregunta sobre el cambio de tratamiento resultó de la siguiente manera:

Cambio de tratamiento (n=42)

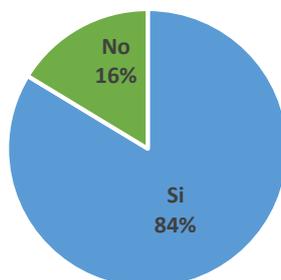


Fig 17. Cambio de tratamiento reportado por los encuestados.

El motivo del mismo, reportado por 36 de los 42 encuestados que utilizan a los fármacos biológicos como tratamiento contra la AR, fue el siguiente:

Motivo por el cual cambio el tratamiento (n=36)

■ Falta de eficacia ■ Aumento de efectos adversos

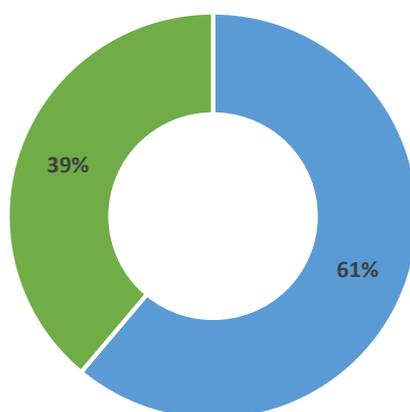


Fig 18. Motivo por el cual los encuestados cambiaron de tratamiento.

Los efectos adversos presentados y reportados por los encuestados en el transcurso del tratamiento con fármacos biológicos fueron los siguientes: la hepatotoxicidad fue el evento adverso más presentado en los encuestados siendo reportado por el 21% de los mismos, el 9% de los encuestados reportó haber sufrido de reacciones de hipersensibilidad, el 2% padeció

acné y el 2% trombocitopenia. El 53% de los encuestados reportó no haber presentado ningún efecto adverso.

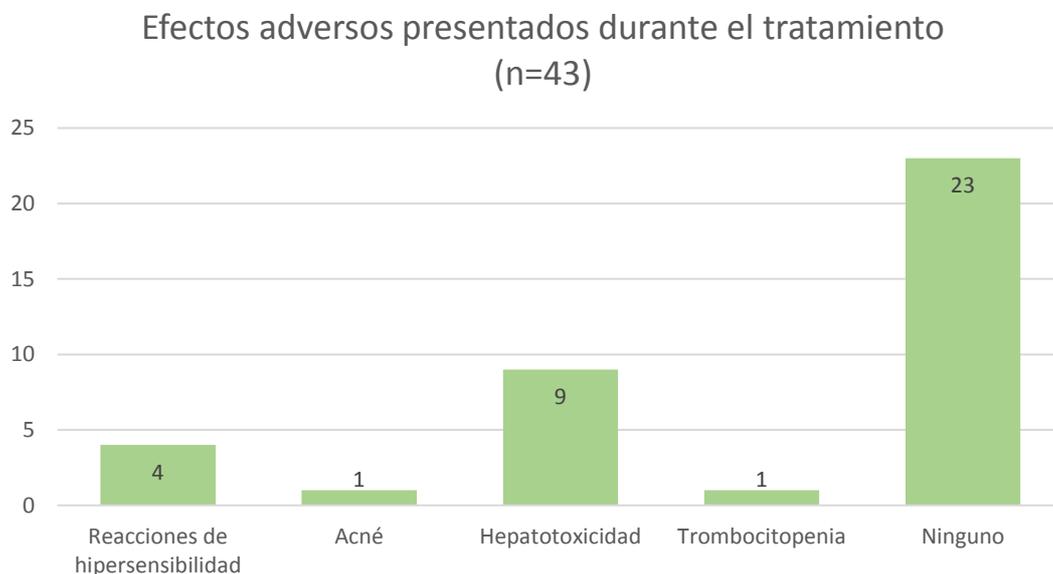


Fig 19. Efectos adversos presentados en los encuestados durante el tratamiento con fármacos biológicos.

Para concluir la encuesta se indagó sobre la cobertura del tratamiento por parte de las obras sociales. El resultado fue el siguiente:

¿Su obra social le cubre el tratamiento?

■ Si ■ No ■ No tengo obra social

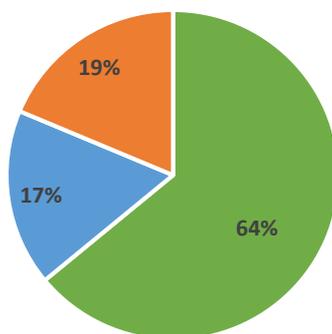


Fig 19. Cobertura social del tratamiento

De los 96 de los pacientes a los que la obra social les cubre el tratamiento, solamente 11 de ellos posee cobertura al 100%, 24 pacientes poseen cobertura de entre 70% y 100%, 36 entre

40% y 70% y a 25 pacientes le cubren menos del 40% del total de los gastos para el tratamiento.

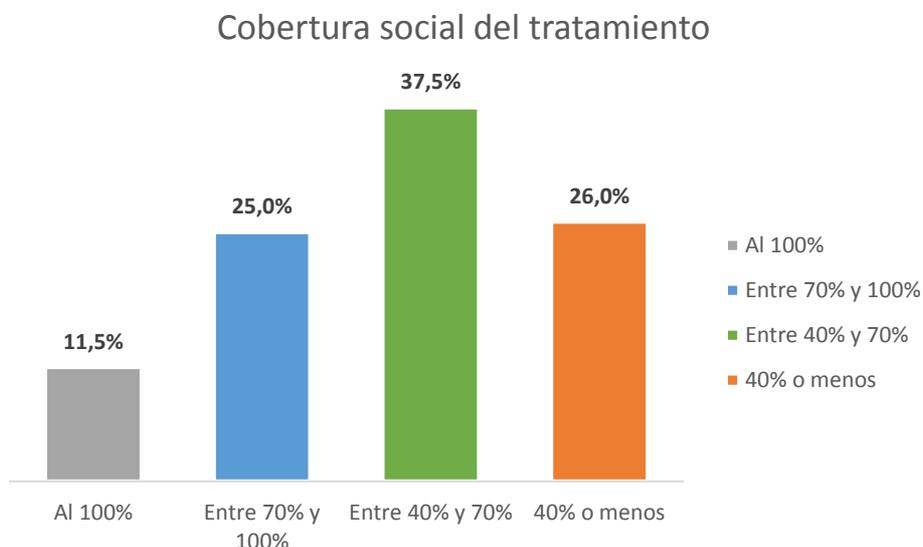
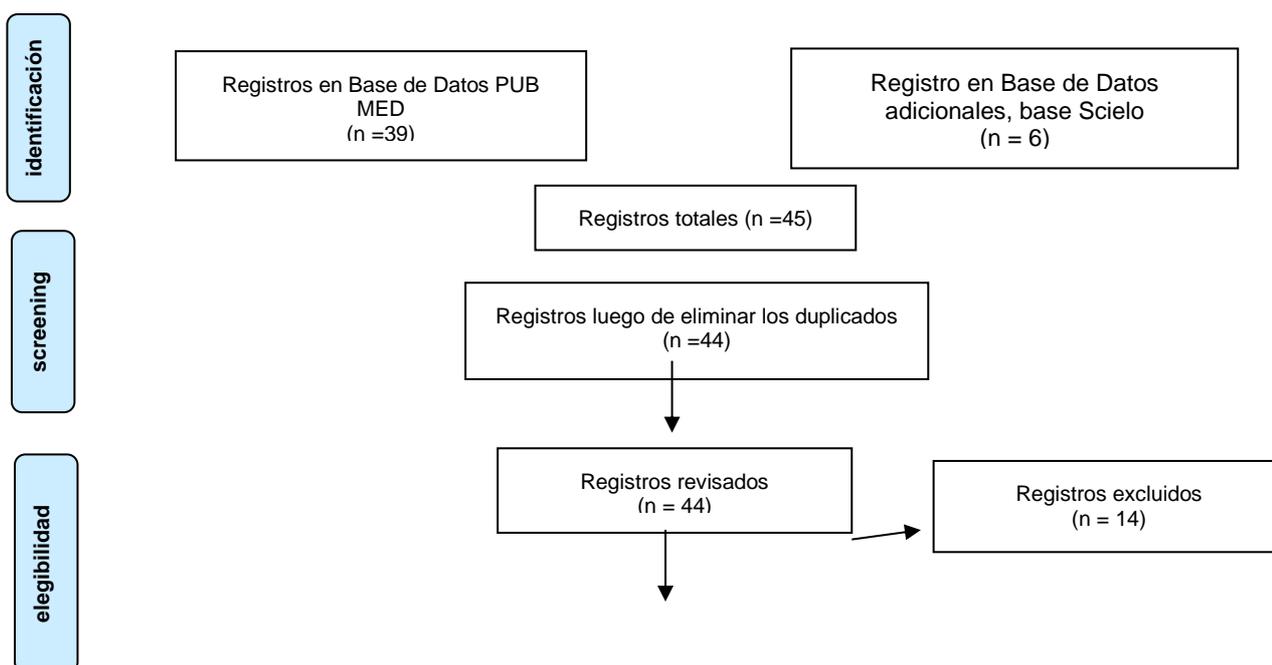


Fig 20. Porcentajes cubiertos por las obras sociales

Síndrome de Felty

Se utilizaron las bases de datos PubMed, y Scielo para la búsqueda de los artículos que contuvieran la palabra clave: “Síndrome Felty” y luego se recolectaron todos los artículos entre los años 2010-2020 publicados (ver anexo 1). La selección de artículos publicados puede observarse en el diagrama de flujo según PRISMA (<http://prisma-statement.org>) en la figura 21.



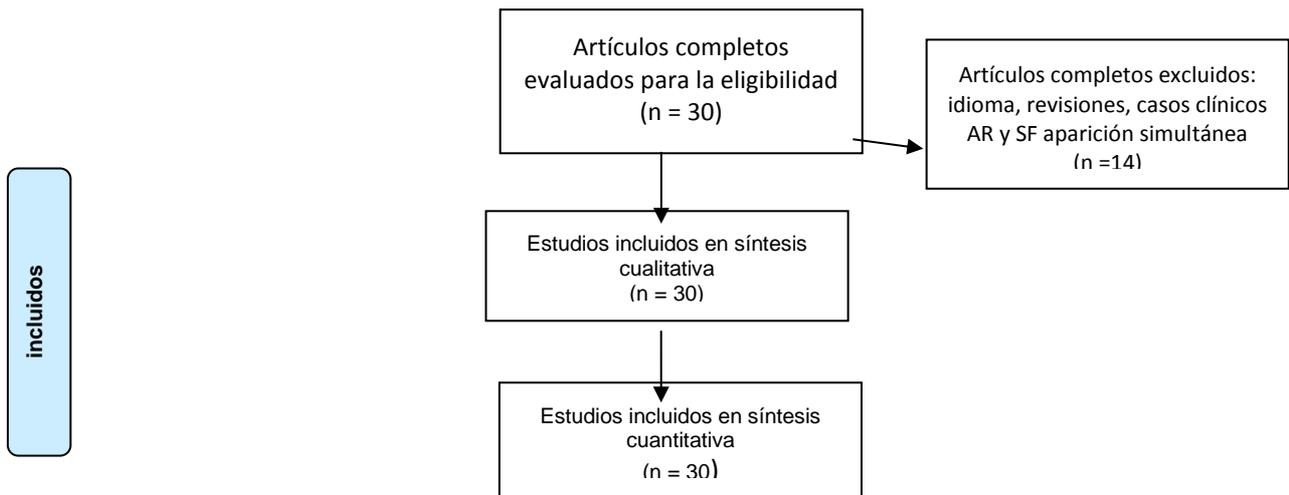


Fig. 21. Diagrama de flujo según PRISMA

El estudio de la serie de casos permitió la evaluación de los fármacos usados para el Síndrome de Felty a nivel mundial durante los años 2010 y 2020, Los resultados obtenidos en cuanto al tratamiento de dicha enfermedad se muestran en la Fig. 22.

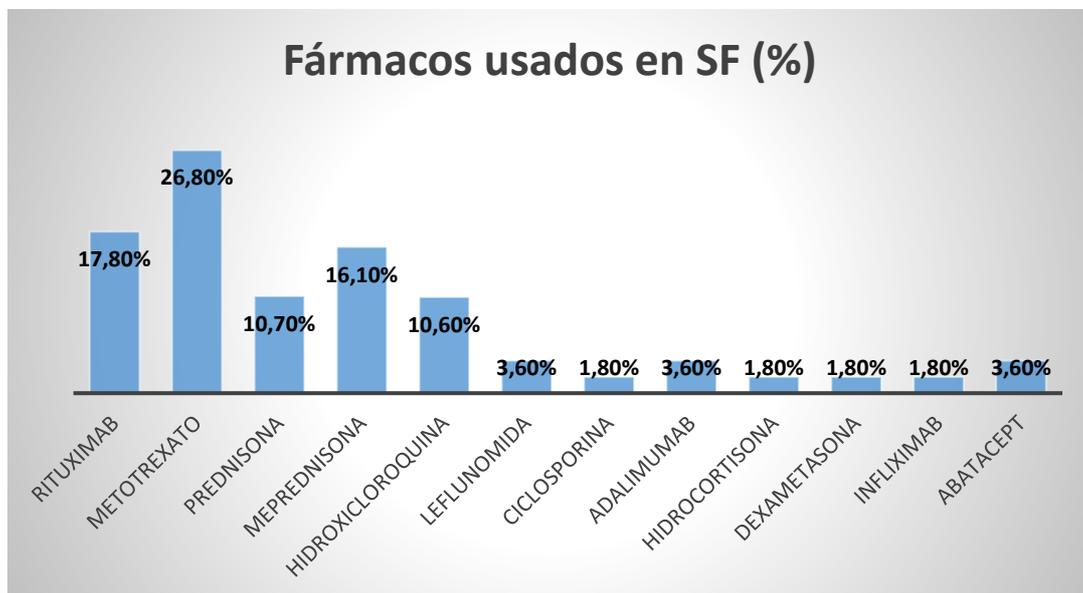


Fig 22. Tratamientos utilizados en Síndrome de Felty.

La búsqueda de los artículos de casos clínicos reportados entre 2010 y 2020, también permitió identificar seis casos no comunes en los que SF aparece en pacientes no afectados previamente por AR, como se muestra en la tabla 6.

La evaluación de estos artículos demostró que el Síndrome de Felty (SF) puede causar neutropenia y esplenomegalia en pacientes sin un diagnóstico previo de artritis reumatoide (AR) o síntomas activos en las articulaciones.

El factor reumatoide (RF) por sí solo no es una prueba de detección suficiente para la AR en casos sospechosos de SF. Las pruebas para RF y anticuerpos anti- péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) deben ser parte del estudio de la neutropenia y la esplenomegalia incluso en ausencia de síntomas articulares una vez que se hayan descartado otras causas. Los pacientes que dieron positivo en las pruebas de RF y anti-CCP debería tener líneas de base Rayos X de las manos y los pies y otras articulaciones, además de ser evaluados por un reumatólogo dado que una artritis inflamatoria podría ser desarrollada en el futuro.

Caso	Año	Autor	Género	Edad	Marcadores biológicos	Esplenomegalia neutropenia	Tratamiento
1	2010	Muroi y col.	Femenino	52	RF (+) Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Esplenectomía
2	2013	Rozin y col.	Masculino	57	RF (+) Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Prednisona, metotrexato
3	2015	Jain y col.	Femenino	73	RF (+) Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Prednisona
4	2015	Shu y col.	Femenino	59	RF (+) Anti-CCP (+)	(+) / N/A	Esplenectomía
5	2016	Lagrutta y col.	Femenino	56	RF (+) Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Prednisona, metotrexato, azatioprina
6	2018	Asiam y col.	Femenino	47	N/A	(+) / (+)	Metotrexato

Tabla 6. Casos reportados de Síndrome de Felty no afectados por AR

Discusión

En este trabajo de tesina “Artritis Reumatoidea: tratamientos farmacológicos en la zona sur de la provincia de Buenos Aires y su evolución desde el 2010 hacia el 2020” fue de interés evaluar al tratamiento de la artritis reumatoidea en nuestro medio, para tal fin se realizó una encuesta a 150 pacientes residentes de la zona sur del conurbano bonaerense y de la ciudad de La Plata. Esta encuesta constituyó una herramienta útil y válida para identificar y caracterizar los aspectos de interés principales posibilitando responder con las preguntas de investigación. La elaboración de una encuesta online tiene la ventaja de ser económica y de alta llegada hacia la población blanco, en este caso, pacientes con Artritis Reumatoidea que estén bajo tratamiento farmacológico, así brindando información de calidad. Al momento de la realización de la encuesta, se tuvo en cuenta la complejidad del vocabulario intentando simplificarlo para que el paciente pueda responder sin problemas y así no perder la calidad de la información obtenida por algún malentendido o por el hecho de no tener el conocimiento de algunos términos. Sin embargo, cabe destacar que este tipo de metodología no es una buena herramienta para evaluar a poblaciones de pacientes iletrados, para los que la evaluación podría llevarse a cabo mediante el empleo de figuras representativas de lo que se quiere conocer.

En el año 2008, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) publicó en su revista un estudio llamado “Manejo de la artritis reumatoidea en Argentina en el año 2007”. Este estudio determinó que la prevalencia de la enfermedad en esa época era del 0,75%. En un estudio publicado por The Journal of Reumatology en 2016, titulado “*Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentine: A 15-year Study*”, se determinó también la prevalencia la que era de 0,94%, es decir, que la prevalencia aumentó con el pasar de los años siendo casi el 1%, aproximándose a la prevalencia mundial de la enfermedad.

El análisis del estudio de la Sociedad Argentina de Reumatología (2007), se empleó para comparar los resultados obtenidos en este trabajo de investigación dando lugar a distintas conclusiones que son útiles para este trabajo.

Otros estudios que se analizaron y dieron lugar a comparaciones y conclusiones son:

- *Monoterapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea en Argentina* – Revista Argentina de Reumatología (2013)
- *Estudio demográfico-social de pacientes con artritis reumatoidea en la provincia de Córdoba (Argentina)* – Revista Argentina de Reumatología (2018)

- *A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's options* – Revista Modern Rheumatology (2020)
- *Rituximab: A Safe Treatment in a Patient with Refractory Felty Syndrome and Recurrent Infections* – Journal of Clinical Rheumatology (2017)

A partir de los resultados de la encuesta puede visualizarse que esta enfermedad tiende a afectar preferentemente a las mujeres. También se puede observar la influencia genética que existe con relación a la enfermedad, donde casi el tercio de la población encuestada afirmó tener antecedentes familiares con respecto a la misma.

Tanto en este estudio como en el estudio de la SAR, las farmacoterapias con FARME sintéticos son las más utilizadas hoy en día, en las que fármaco de preferencia para el tratamiento es el Metotrexato. En este caso 50 pacientes afirmaron utilizar el Metotrexato como tratamiento principal, constituyendo el 33% del total de encuestados.

Las terapias biológicas han sido implementadas en mayor medida en los últimos tiempos. En el estudio de la SAR en 2007, se determinó que solamente el 11% de los pacientes estaban en tratamiento con fármacos antirreumáticos biológicos, en el estudio de la Revista Argentina de Reumatología en 2013, un 21,9% de los pacientes se encontraba bajo tratamiento biológico, y, en el presente estudio un 28% utiliza a la terapia biológica como tratamiento principal. El Etanercept, al igual que en los tres estudios, es el fármaco biológico de preferencia, seguido por el Tocilizumab, el Certolizumab y posteriormente el Adalimumab.

Es de conocimiento que los fármacos biológicos pueden producir inmunogenicidad, es decir, la capacidad que tiene un antígeno (fármacos biológicos) de activar el sistema inmunitario e inducir una respuesta inmune. Por ejemplo, el tratamiento con Infliximab se asocia con una incidencia de anticuerpos antinucleares de un 50% y de anti-ADN en un 10% de los pacientes con Artritis Reumatoidea. En el tratamiento con Adalimumab se han detectado anticuerpos antinucleares en un 4% y anti-ADN en un 12,5% en los pacientes con AR. Se han descrito también algunos casos de lupus inducido por Etanercept e Infliximab. Una particularidad que cabe resaltar de este trabajo de investigación es que ningún encuestado que este bajo tratamiento con fármacos biológicos reportó haber sufrido inmunogenicidad por el uso de los mismos.

Del total de los 150 pacientes encuestados, 102 reportaron haber tenido un cambio de tratamiento. 48 de los mismos (47%) adjudicó la presencia de efectos adversos como motivo para cambiar el tratamiento. El 53% restante reportó haber cambiado el tratamiento por falta de eficacia. El 37% del total de pacientes que sufrieron un cambio de tratamiento (38) presento respuesta inadecuada o fracaso con el tratamiento de los FARME sintéticos convencionales,

teniendo que cambiar el tratamiento hacia el uso de los fármacos biológicos. Este resultado se asemeja al obtenido por la SAR en 2007, donde se reportó que el 46% de los pacientes no habían tenido una buena respuesta frente al mismo grupo de fármacos.

El tratamiento tiene un precio muy elevado y los costos son una cuestión que se discute regularmente. En el año 2018, se publicó en la Revista Argentina de Reumatología un estudio demográfico-social de pacientes con Artritis Reumatológica en provincia de Córdoba, donde se llevó a cabo un estudio epidemiológico a través de una encuesta a 300 personas con Artritis Reumatoidea. El mismo reflejó que el 72,7% del total de pacientes encuestados tenía cobertura social de salud. Del total de encuestados que poseían obra social, en el 9,8% de los casos la cobertura era del 100% de los gastos del tratamiento, en el 44,4% la obra social cubría casi todos los gastos, aunque no todos, en el 45,3% cubría solo pocos gastos y solamente en el 0,5% de los casos la obra social no se hacía cargo de ningún tipo de gasto. Estos resultados se asemejan a los obtenidos a partir de la encuesta propia, en donde el 64% del total de encuestados posee cobertura social. De ellos, únicamente el 11,5% posee cobertura del 100% de los gastos, el 25% posee cobertura entre 70% y 100%, el 37,5% de entre 40% y 70% y el 26% 40% o menos de los gastos del tratamiento.

Los reportes de casos clínicos corresponden a estudios que tienen la más baja evidencia, pero no solo son comunes y significativos en el ámbito médico, sino que en muchas ocasiones han sido la base para la generación de investigación. El síndrome de Felty es una manifestación extraarticular inusual pero severa de la AR, que se presenta con una incidencia menor al 1% en poblaciones occidentales, es por lo que el análisis de los reportes de casos resulta apropiado en la búsqueda de intervenciones o tratamientos porque la entidad clínica descrita es rara y se dispone de un número limitado de pacientes.

De esta manera es que para el estudio de los tratamientos del Síndrome de Felty se analizaron los casos publicados en dos bases de datos PubMed y Scielo entre los años 2010 y 2020. Se obtuvieron 45 artículos, de los cuales se descartaron tres por estar duplicado. De los 41 artículos se eliminaron del análisis 13 por estar redactado en un idioma distinto al inglés o castellano, por ser un trabajo de revisión que no incluía la descripción del caso o por tratarse de casos clínicos que incluyeran la aparición simultánea de AR y SF. En este análisis resultaron 28 artículos incluidos en la síntesis cuali-cuantitativa.

En total fueron analizados 28 casos de pacientes que fueron diagnosticados con Síndrome de Felty y que hayan transitado AR previo. El Síndrome de Felty se caracteriza por la tríada de Artritis Reumatoidea, neutropenia persistente y esplenomegalia de tamaño variable, en todos los casos analizados se reportó haber presentado dichos síntomas. En el 71% de los casos analizados, los pacientes fueron diagnosticados con ambos biomarcadores de diagnóstico

(Anti-CCP y Factor Reumatoideo) positivos, mientras que solo al 11% se les diagnosticó únicamente el FR y un solo caso únicamente el Anti-CCP positivo. En el 14% restante no se especificó.

En cuanto al tratamiento farmacológico utilizado para el tratamiento de dicha enfermedad, el Metotrexato al igual que en AR, es el fármaco de preferencia. Suele combinarse con glucocorticoides, siendo la meprednisona en la mayoría de los casos. Cabe mencionar que, a diferencia del tratamiento de AR, el Rituximab está siendo utilizado en gran medida para el tratamiento de SF. En este análisis, aproximadamente en el 18% de los casos se implementa el Rituximab como fármaco de primera elección. En los últimos años se demostró que es de gran utilidad para combatir las neutropenias refractarias, como también cuando no hay una respuesta adecuada al Metotrexato.

Cabe destacar, que la investigación sobre Síndrome de Felty no se incluyó dentro de la encuesta, ya que en la mayoría de las veces estos casos suelen aparecer bastante demorados en el tiempo en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Por este motivo los casos publicados de Síndrome de Felty y Artritis Reumatoidea de aparición concomitantemente se mostraron en el anexo en la tabla número 4.

En este caso, dado que la aparición concomitante de las dos enfermedades es muy poco usual, se encontraron solo 6 casos reportados en bases de datos, PubMed y Scielo entre los años 2010 y 2020. Todos los pacientes presentaron ambos biomarcadores de diagnóstico positivos. El tratamiento farmacológico mayormente utilizado para estos casos resultó ser la combinación de Metotrexato con Prednisona. Dentro de los tratamientos no farmacológicos, la esplenectomía fue utilizada en 2 de los 6 casos.

Conclusión

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad a nivel global, es por ello que su tratamiento está en búsqueda constante de mejoras con el fin de lograr la remisión completa de la misma como también prevenir la destrucción de las articulaciones y de los huesos. A partir de la investigación llevada a cabo en este trabajo, se encontraron múltiples coincidencias con los trabajos cotejados.

En primer lugar, concluimos que, tanto en la actualidad como en los trabajos publicados en años anteriores, Metotrexato es el fármaco de primera elección frente al cuadro de Artritis Reumatoidea. Los FARMEs resultaron ser la terapia mayormente utilizada por los encuestados, en mayor medida en combinación con glucocorticoides y en menor escala combinado con FARMEb.

Hoy en día, donde el uso de fármacos biológicos está en continuo crecimiento dado a sus grandes resultados, la combinación de éstos con Metotrexato es la pauta más aconsejable, a menos que el paciente presente toxicidad o intolerancia al último mencionado. En este caso, la monoterapia biológica es una gran opción terapéutica. En la actualidad, el Etanercept está aprobado como monoterapia y su uso es aconsejado por las grandes entidades médicas. Esto se puede ver reflejado en la encuesta llevada a cabo ya que resultó ser el fármaco biológico más utilizado y el segundo fármaco más utilizado por debajo del Metotrexato. Otros de los fármacos biológicos que están aprobados para su uso como monoterapia son: Adalimumab, Certolizumab, Tocilizumab y el Abatacept.

Concluimos que la detección temprana de los pacientes que no presenten una buena respuesta ante el tratamiento con los FARME sintéticos es fundamental para que puedan realizar un cambio de tratamiento lo antes posible y así favorecerse del uso de los fármacos biológicos en caso de necesitarlos. Como se demostró anteriormente en los resultados y discutido posteriormente, un gran porcentaje de los pacientes encuestados reportaron haber cambiado el tratamiento a causa de una respuesta inadecuada o intolerancia presentada en el tratamiento con FARMEs, principalmente con Metotrexato.

En el año 2016, el Senado y la Cámara de Diputados de la provincia de Santiago del Estero sancionaron un Proyecto de Ley denominado "PROMOCION DEL DIAGNOSTICO TEMPRANO, TRATAMIENTO, REHABILITACION Y EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA". El objetivo principal de este Proyecto de Ley es, como su nombre lo indica, promover acciones de prevención a través del diagnóstico temprano de la enfermedad, capacitando al personal médico y creando un organismo especializado en Artritis

Reumatoidea que coordine con las autoridades sanitarias locales. Se propone también promover tratamientos, rehabilitación y seguimiento a las personas que sufrieron de la enfermedad. En este Proyecto de Ley, la provincia de Buenos Aires fue invitada a participar.

Las terapias biológicas tienen un costo muy alto y es por ello que pueden presentar una traba para la utilización de las mismas de manera regular o en su prescripción. Tal como se evidenció en este estudio, las obras sociales no suelen encargarse del 100% de los costos y es un factor que limita a los pacientes a utilizar dicha terapia. En el presente estudio se demostró que únicamente 11 pacientes del total de encuestados tienen la cobertura absoluta del tratamiento por parte de su obra social. En el año 2010, la Provincia de San Luis, sancionó un Proyecto de Ley donde el objetivo principal es incluir la cobertura total de las terapias biológicas para el tratamiento de los pacientes afectados por Artritis Reumatoidea, dentro del PMO (Plan Médico Obligatorio). Con estos fundamentos, concluimos que en el país se necesitan estudios de costo-efectividad en donde se tengan en cuenta los gastos directos e indirectos del tratamiento como así también la cronicidad de la enfermedad, y en base a estos resultados capacitar a todo el sistema de salud, y, en segundo lugar, que el estado pueda intervenir y ayudar a quienes lo necesiten con el tratamiento más adecuado para el paciente.

Para finalizar con este trabajo de investigación, deseamos que todo lo expuesto previamente permita o ayude a mejorar los resultados del tratamiento de los pacientes afectados por Artritis Reumatoidea, logrando mejorar la calidad de vida y de atención de ellos.

Anexo 1

Tabla de casos de Síndrome de Felty reportados entre 2010 y 2020

Caso	Año	Autor	Edad	Sexo	Leucocitos	Hemoglobina	Plaquetas	Neutrófilos	Biomarcadores de AR	Esplenomegalia/neutropenia	AR previo	Tratamiento AR previo	Tratamiento Síndrome de Felty
1	2012	Heylen, Direickx, Vandenberghe, Westhovens	53	Femenino	1.0 x10 ⁹ /l	109 g/l	180 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Sulfazalazina 2000mg, prednisolona 16mg, hidroxiclороquina 200mg	Rituximab 1000mg / semana
2	2012	Gutiérrez, Molano, Lozano, Benavidez, Alarcón	62	Femenino	1.1 x10 ⁹ /l	72 g/l	143 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (-)	(+) / (+)	Si	N/A	Metotrexato y prednisolona
3	2012	Tomia, Liotea, Ea	44	Masculino	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+) / (+)	Si	Hidroxiclороquina, metotrexato 15 mg/semana	Rituximab 1000 mg cada 2 semanas
4	2013	Lazarou, Petitpierre, Auger, Reber, Boehlen	79	Femenino	N/A	N/A	N/A	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab 275, ciclosporina
5	2013	Schrenk, Krokowski, Feller, Bernhard, Oelzner	36	Masculino	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+) / (+)	Si	N/A	Meprednisona 16 mg/día, metotrexato 15 mg/semana
6	2013	Schrenk, Krokowski, Feller, Bernhard, Oelzner	61	Femenino	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+) / (+)	Si	N/A	Prednisona 5 mg/día, metotrexato 20 mg/semana
7	2013	Schrenk, Krokowski, Feller, Bernhard, Oelzner	74	Femenino	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+) / (+)	Si	N/A	Prednisona 5 mg/día, metotrexato 15 mg/semana
8	2013	Domínguez, Lugo, Hortazo y col.	69	Femenino	15 x10 ⁹ /l	66 g/l	98 x10 ⁹ /l	N/A	N/A	(+) / (+)	Si	metotrexato 10 mg/semana; prednisona 4 mg/día	Metotrexato 7.5 mg/semana; Acido fólico; prednisona 10 mg/día
9	2014	Xiao, Xiong, Long, Fan, Lin	18	Femenino	4.1 x10 ⁹ /l	80 g/l	159 x10 ⁹ /l	N/A	RF (-) y Anti-CCP (-)	(+) / (+)	Si	N/A	Metotrexato 7.5 mg/semana, metilprednisolona 16 mg/día, hidroxiclороquina 400 mg/día
10	2014	Sarp, Ataman	46	Femenino	2.1 x10 ⁹ /l	81 g/l	194 x10 ⁹ /l	1.3 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (-)	(+) / (+)	Si	Prednisolona, sulfazalazina, metotrexato, hidroxiclороquina	Rituximab 1000mg cada 2 semanas
11	2014	Yazici, Uçar, Mehtap, Gönüllü, Tamer	52	Masculino	1.8 x10 ⁹ /l	141 g/l	177 x10 ⁹ /l	0.6 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Metotrexato 7.5 mg/semana, hidroxiclороquina 200 mg/día
12	2014	Yazici, Uçar, Mehtap, Gönüllü, Tamer	78	Femenino	4.7 x10 ⁹ /l	130 g/l	219 x10 ⁹ /l	0.8 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Leflunomida 20 mg/día, hidroxiclороquina 200 mg/día, metilprednisolona 64 mg/día
13	2014	Yazici, Uçar, Mehtap, Gönüllü, Tamer	69	Femenino	2.3 x10 ⁹ /l	100 g/l	215 x10 ⁹ /l	0.9 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Ciclosporina 200 mg/día, hidroxiclороquina 200 mg/día, metilprednisolona 32 mg/día

14	2014	Ayzenberg, Shenberger	74	Femenino	1.3 x10 ⁹ /l	N/A	N/A	0.6 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab 1000mg, meprednisona 125 mg
15	2014	Huang, Mengyuan, Gaosi	36	Femenino	3.7 x10 ⁹ /l	69 g/l	75 x10 ⁹ /l	1.5 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Metotrexato 15 mg/semana, prednisona 10 mg/día	Leflunomida 20 mg/día, celecoxib 200 mg/día, prednisona 10 mg/día
16	2014	Taboada, Jarolin y Lopez	56	Femenino	0.9x10 ⁹ /l	56g/l	188 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	esplenectomía;metrotexao 20 mg/semana
17	2014	Godhwani, Finzel	66	Masculino	0.8 x10 ⁹ /l	106 g/l	179 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Adalimumab
18	2015	Murphy, Brett, Verla-Tebitb, Macikb, Loughran Jr.	62	Femenino	1.2 x10 ⁹ /l	80 g/l	110 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab, hidrocortisona 50 mg, esplenectomía
19	2015	Bedoya, Ceccato, Paira	51	Femenino	1.9 x10 ⁹ /l	76 g/l	82 x10 ⁹ /l	1.1 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Leflunomida, metotrexato, hidrocortisona	Meprednisona 50 mg/día, metotrexato 15 mg/semana, adalimumab
20	2015	Shu, Kanoh, Kito, Seishima	59	Femenino	1.9 x10 ⁹ /l	99 g/l	64 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Metotrexato, tocilizumab	Metotrexato, dexametasona
21	2015	Arando, Videla, Loza	46	Femenino	0.9 x10 ⁹ /l	127 g/l	168 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Metotrexato, ácido fólico, prednisolona
22	2016	Puksić, Mitrović, Morović-Vergles	54	Femenino	N/A	N/A	N/A	0.1 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Metotrexato 20 mg/semana, sulfazalazina 2g/día	Rituximab 1000mg cada 2 semanas, metilprednisona 16mg/día
23	2016	Benzerdjeba, Amerub, Ikolia, Sevestre	67	Femenino	3.3 x10 ⁹ /l	95 g/l	294 x10 ⁹ /l	1.5 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Leflunomida	Infliximab
24	2017	Wang, Chiu, Chen	66	Masculino	1.2 x10 ⁹ /l	N/A	N/A	0.3 X10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab 1000 mg cada 2 semanas, metotrexato 15 mg/semana
25	2017	Wang, Chiu, Chen	54	Femenino	N/A	N/A	N/A	0.1 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab 1000 mg cada 2 semanas, corticosteroides
26	2017	Stahl, Duong, Schwarz, Wagner, Haller, Schiffer	56	Masculino	1.9 x10 ⁹ /l	92 g/l	110 x10 ⁹ /l	0.7 x10 ⁹ /l	RF (-) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Rituximab
27	2018	Nimri, Abdallah, Wagas, Tantoush	64	Femenino	0.9 x10 ⁹ /l	133 g/l	109 x10 ⁹ /l	1.8 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Prednisona 40 mg, metotrexato 15 mg/semana
28	2018	Liatsos, Tsironi, Vassilopoulos, Dourakis	73	Femenino	1.0 x10 ⁹ /l	102 g/l	150 x10 ⁹ /l	N/A	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	N/A	Metotrexato, meprednisona 32 mg/día

29	2019	Li, Wan, Chen, Mao, Yang, Dong	74	Femenino	2.0 x10 ⁹ /l	N/A	N/A	0.1 x10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Metotrexato 8 mg/día	Abatacept 125 mg/semana, metotrexato 4 mg/semana
30	2020	Kimura, Yoshida	69	Masculino	1.2 X10 ⁹ /L	N/A	N/A	0.2 X10 ⁹ /l	RF (+) y Anti-CCP (+)	(+) / (+)	Si	Etaernecept 50 mg/semana, metotrexato 8 mg/semana	Abatacept 500 mg cada 4 semanas

Anexo 2

Encuesta

Investigación Artritis Reumatoidea en Buenos Aires

*Obligatorio

1. ¿Vive en Buenos Aires, Argentina? (Sea provincia o ciudad)

Marca solo un óvalo.

Sí

No

2. ¿Padece de Artritis Reumatoidea? *

En caso de responder "No" la encuesta ha sido finalizada.

Marca solo un óvalo.

Sí

No

Datos demográficos

3. Edad actual *

4. Ocupación *

5. Género

Marca solo un óvalo.

Hombre

Mujer

Tratamiento

6. Edad en la que le diagnosticaron la enfermedad *

7. Evaluaciones del médico para diagnosticarle la enfermedad *

Selecciona todos los que correspondan.

- Análisis de sangre
- Evaluación física (hinchazón, dolor, temperatura, enrojecimiento)
- Radiografía
- Resonancia magnética
- Análisis de orina
- Prueba del líquido en las articulaciones Biopsia
- Otro: _____

8. ¿Tiene antecedentes familiares con respecto a la enfermedad? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

9. Tratamiento actual (medicación). *

Marca solo un óvalo.

- FARMES [Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad] (Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida)
Salta a la pregunta 11
- Glucocorticoides (Hidrocortisona, Cortisona, Prednisolona, Prednisona, Metilprednisona, Betametasona, Dexametasona) *Salta a la pregunta 17*
- Fármacos Biológicos (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab, Rituximab, Tofacitinib) *Salta a la pregunta 23*

FARMES

Tratamiento con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

10. Indique la medicación actual. (Nombre de la droga) *

11. Indique si complementa el tratamiento con otra medicación (AINES, Glucocorticoides o fármacos biológicos) u otra terapia como kinesiología. *

12. ¿Tuvo un cambio de tratamiento? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

13. ¿Por qué motivo? *

Marca solo un óvalo.

Falta de eficacia

Aumento de efectos adversos

Otro: _____

14. En caso de que haya tenido un cambio de tratamiento, indique qué tratamiento llevaba a cabo anteriormente y los efectos adversos que se hayan presentado. *

15. ¿Qué efectos adversos que se presentaron en el transcurso del tratamiento actual?

*

Selecciona todos los que correspondan.

- Hepatotoxicidad (daño del hígado)
- Erupción cutánea (enrojecimiento de la piel)
- Problemas renales
- Caída del cabello
- Vómitos
- Diarrea
- Fiebre
- Ninguno

Otro: _____

Salta a la pregunta 29

Glucocorticoides

Tratamiento con Glucocorticoides

16. Indique la medicación actual (Droga y nombre comercial) *

17. Indique si complementa el tratamiento con otra medicación (AINEs, FARMES ofármacos Biológicos) u otra terapia como kinesiología, fisioterapia u otra. *

18. ¿Tuvo un cambio de tratamiento? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

19. ¿Por qué motivo? *

Marca solo un óvalo.

- Falta de eficacia
- Aumento de efectos adversos
- Otro: _____

20. En caso de que haya tenido un cambio de tratamiento, indique qué tratamiento llevaba a cabo anteriormente y efectos adversos que se hayan presentado. *

21. ¿Qué efectos adversos que se presentaron en el transcurso del tratamiento actual?

*

Selecciona todos los que correspondan.

- Osteoporosis
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Dislipidemia (aumento del colesterol y lípidos en la sangre)
- Acné
- Estrías
- Atrofia muscular
- Hirsutismo (crecimiento excesivo de vello oscuro similar al de los hombres)
- Problemas gastrointestinales (dispepsia, úlceras, gastritis)
- Insomnio
- Hipertensión
- Ninguno
- Otro: _____

Salta a la pregunta 29

Fármacos Biológicos

22. Indique la medicación actual (droga y nombre comercial) *

23. Indique si complementa el tratamiento con otra medicación (FARMEs, glucocorticoides o AINES) u otra terapia como kinesiología. *

24. ¿Tuvo un cambio de tratamiento? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

25. ¿Por qué motivo? *

Marca solo un óvalo.

Falta de eficacia

Aumento de efectos adversos

Otro: _____

26. En caso de que haya tenido un cambio de tratamiento, indique qué tratamiento llevaba a cabo anteriormente y efectos adversos que se hayan presentado. *

27. ¿Qué efectos adversos se presentaron en el transcurso del tratamiento actual? *

Selecciona todos los que correspondan.

- Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, erupción, mialgia, náuseas, anafilaxia) Acné
- Insuficiencia cardíaca
- Hepatotoxicidad (daño en el hígado)
- Trombocitopenia (disminución de plaquetas en sangre) Ninguno
- Otro: _____

Salta a la pregunta 29

Sección final

28. Dado que es un tratamiento crónico, ¿tuvo inconvenientes económicos? ¿su obra social cubre el tratamiento? *

29. ¿Qué resultados obtuvo debido al tratamiento empleado? Detallar brevemente *

Bibliografía

Arthritis Foundation. (2016). *Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME)*. [Online] Disponible en: <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/farme-biologicos/>

Aslam F., Cheema R., Feinstein M., Chang-Miller A. (2018). *Neutropaenia and splenomegaly without arthritis: think rheumatoid arthritis*. BMJ Case Reports.

Ayzenberg M., Keith N. Shenberger K.N. (2014). *Successful Treatment of a Large Cutaneous Ulcer and Improvement in the Hematologic Manifestations of Felty Syndrome With Rituximab*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Ayzenberg M., Shenberger K.N. (2014). *Successful Treatment of a Large Cutaneous Ulcer and Improvement in the Hematologic Manifestations of Felty Syndrome With Rituximab*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Battle Gualda E., Mínguez Vega M., Bernabeu González P., Panadero Tendero G. *Artritis Reumatoide*. (2013). *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. Unidad de Reumatología. Hospital Clínico de Sant Joan d'Alacant*.

Bedoya M.E., Ceccato F., Paira S. (2015). *Hepatomegalia y esplenomegalia en una paciente con artritis reumatoidea*. Reumatología Clínica, El Sevier España.

Benzerdjeba N., Ameurb F., Ikolia JF., Sevestre H. (2016). *Primary cardiac B cell lymphoma: Manifestation of Felty's syndrome or TNF α antagonist*. Pathology – Research and Practice 212 (2016) 1191–1193. Elsevier.

Berman A., Citera G., Cocco J.M., Mysler E., Paira S., Scali J.J., Strusberg A., Tate G. & Zingoni C. (2007). Manejo de la artritis reumatoidea en Argentina en el año 2007. *Revista Argentina de Reumatología*, N° 3.

Berrios Arando A., Nilss Mendoza Lopez Videla J., Ramos Loza C. (2015). *Síndrome de Felty: Reporte de caso*. Revista Médica de La Paz.

Brunton Laurence L., Lazo John S. & Parker Keith L. (2018). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica 13ª edición*. México: McGraw-Hill Interamericana.

Citera G., Marengo M.F., Papisidero S., Schneeberger E.E., Rosa J., Ruta S., Casado G.C., Espósito M.S., Marengo M.F., Correa A., D'Orazio A., Lencina M.V., Bellomio V., Molina M.J., Dal Para F., Maldonado Ficco H., Chaparro del Moral R. & Waimann C. (2013). *Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea*. Sociedad Argentina de Reumatología.

Clínica Auge. (2014). *Artritis Reumatoide*. Serie guías clínicas MINSAL. Gobierno de Chile.

Drosos A.A., Pelechas E., Kaltsonoudis E. (2020). Therapeutic Options and Cost-Effectiveness for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Current Rheumatology Reports* 22, Article number 44.

Sommerfleck, E. Mysler, A. Alvarellos, A. Arturi, C. Asnal, A. Babini, A. Borgia, J. Carrió, G. Casado, A. Catalán Pellet, J. Chemez, A. Eimon, M. Espíndola Echazú, M. Lázaro, N. Lima, S. Magri, P. Mannucci, A. Marcos, O. Messina, F. Montoya, L. Najún Dubos, G. Nasswetter, A. Orden, D. Pereyra, J. Pérez Rincón, A. Quinteros, L. Re, R. Salinas, D. Siri, J. Sole, S. Toloza, J. Velasco, C. Wiederhold. (2013). *Monoterapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea en Argentina*.

Flórez J. (2014). *Farmacología Humana 6ª edición*. España: Masson-Salvat.

Godhwani G., Finzel G. (2014). *A Case of Rheumatoid Arthritis With Felty Syndrome Complicated by Late-Onset Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Grupo GUIPCAR. (2019). *Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide*. Sociedad Española de Reumatología.

Heylen L., Vandenberghe D.D.P., Westhovens R. (2012). *Targeted Therapy with Rituximab in Felty's Syndrome: A Case Report*. The Open Rheumatology Journal; 312-314.

Huang T., Liu M., Xu G. (2014). *Felty's syndrome with hyperthyroidism: a case report and literature review*. International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17: 122–124.

Jain T, Mittal C, Sengupta R, Rubin B. (2015) *Non-articular Felty's syndrome: An uncommon diagnosis*. Neth J Med. 73(9):435-6.

Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S, van der Heijde D., Dougados M., van Vollenhoven D., McInnes I., Bijlsma J., Burmester G., de Wit M., Falzon L., Landewé R. (2020). *Efficacy of*

pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 79:744–759.

Kimura Y., Yoshida S. (2020). *Successful abatacept treatment for Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis.* Modern Rheumatology Case Reports.

Carmona L. (2002). *Epidemiología de la artritis reumatoide.* Revista Española de Reumatología.

Lagrutta M, Alle G, Parodi RL, Greca AA. (2016) *Severe extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis in absence of concomitant joint involvement following long-term spontaneous remission.* A case report Reumatol Clin. 12(4):223-5.

Lazarou I, Petitpierre N., Auger I., Reber G., Roux-Lombard P., Boehlen F., and Villard J. (2013). *Felty's syndrome and hypofibrinogenemia: an unusual target for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.* Modern Rheumatology, Japan College of Rheumatology.

Li G., Liu H., Guan W., Li W., Xu H., Sun L. (2020). *Phenotypic variability in a child with Felty's syndrome: a case report.* BMC Pediatrics.

Li R., Wan Q., Chen P., Mao S., Wang Q., Li W., Yang Y., Dong L. (2020) *Tocilizumab treatment in Felty's Syndrome.* Rheumatology International.

Liatsos G.D., Tsironi I., Vassilopoulos D., Dourakis S. (2018). *Severe pancytopenia and splenomegaly associated with felty's syndrome, both fully responsive solely to corticosteroids.* Clinical Case Reports – John Wiley & Sons Ltd.

Murphy P.W., Kyle Brett L., Verla-Tebitb E., Gail Macikb B. and P. Loughran Jr T.P. (2015). *Acquired inhibitors to factor VIII and fibrinogen in the setting of T-cell large granular lymphocyte leukemia: a case report and review of the literature.* Wolters Kluwer Health.

Mussano E., Missakian S. & Onetti C.M. (2018). *Estudio demográfico-social de pacientes con artritis reumatoidea en la provincia de Córdoba (Argentina).* Revista Argentina de Reumatología, N° 4.

Nimri D., Abdallah M.A., Ahmed Waqas Q., Abdalla A., Tantoush H. (2018). *Severe Neutropenia Complicated with Necrotizing Fasciitis Unveils a Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Case Report.* Cureus 11(2): e4079

Oxford Academic. (2019). *Efficacy of abatacept for Felty's syndrome*.

Polmar S. (2010). *New drugs for rheumatoid arthritis: The industry point of view*. Revista Reumatología Clínica.

Puksic S., Mitrovic J., Morovic-Vergles J. (2016). *Rituximab: A Safe Treatment in a Patient With Refractory Felty Syndrome and Recurrent Infections*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Sanghi S., Aggarwal T., Salgia A., Biswas S.K. (2013). *A case report on Felty's syndrome*. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University.

Sarp U., Ataman S. (2014). *A Beneficial Long-term and Consistent Response to Rituximab in the Treatment of Refractory Neutropenia and Arthritis in a Patient with Felty Syndrome*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Schrenk K.G., Krokowski M., Feller A.C., Bernhard V., Mügge L., Oelzner P., Wolf G., Hochhaus A., Neumann T. (2013). *Clonal T-LGL population mimicking leukemia in Felty's syndrome—part of a continuous spectrum of T-LGL proliferations*. Ann Hematol 92:985–987.

Scublinsky D., Venarotti H., Citera G., Mesjina O., Scheines E., Rillo O., Arturi. A, Hofman J., Somma J., Casado G., Iannantuono R., and Gonzalez C. (2010). *The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina: A Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Shu E., Kanoh H., Kito Y., Seishima M. (2015). *A Case of Felty's Syndrome Associated with Skin Ulcers and Extranodal NK/T-cell Lymphoma*. Acta Derm Venereol; 95: 754-755.

Sohn D., Berón A.M., Selva Pino M, Lunic M.C, Seijo L., Nasswetter G. (2020) *Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana*. Sociedad Argentina de Reumatología.

Stahl K., Duong M., Schwarz A., Wagne D., Haller H., Schiffer M., Jacobs R. (2017). *Kinetics of Rituximab Excretion into Urine and Peritoneal Fluid in Two Patients with Nephrotic Syndrome*. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Nephrology - Volume 2017.

Tan Di W., Vergara F., Bertiller E., Gallardo M.A., Gandino I., Scolnik M., Martinez M.J., Schpilberg M.G., Rosa J., and Soriano E. (2016). *Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study*. The Journal of Rheumatology.

Tomia A., Liotéa F., Ea H.K. (2012). *One case of Felty's syndrome efficiently treated with rituximab*. El Sevier Masson France.

Wang C., Chiu Y., Chen Y. (2017). *Successful treatment of refractory neutropenia in Felty's syndrome with Rituximab*. Scandinavian Journal of Rheumatology.

Xiao et al. (2014). *Diagnosis of Felty's syndrome, distinguished from hematological neoplasm: A case report*. Oncology Letters.

Yamanaka H., Tanaka E., Nakajima A., Furuya T., Ikari K., Taniguchi A., Inoue E. & Harigai M. (2020). *A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's treatment options*. Modern Rheumatology, 30:1, 1-6.

Yazıcı A., Uçar A., Mehtap O., Öрге Gönüllü E., Tamer A. (2014). *Presentation of three cases followed up with a diagnosis of Felty Syndrome*. EJR: European Journal of Rheumatology.

Yucumá Gutiérrez S., Molano V., Lozano A., Benavidez E., Alarcón C.A. (2012) *Síndrome de Felty*. Revista Facultad de Salud.