

# Manual de diagnóstico y tratamiento de la Artritis Reumatoidea

*Dra. Graciela Barreto Médico Reumatólogo*

*Dr. Víctor Cichevski Médico Internista*

*Dra. Ana Duarte Médico General*

*Dra. Ana Ferreira Médico Internista*

*Dra. Elena Lorenzo Médico Reumatólogo*

*Dr. Sergio Morillo Médico Internista*

*Dra. Lucía Saez Médico Internista*

*Dra. Sandra Souto Médico Internista*

*Dr. Alberto Sosa Álvarez Médico Internista*

## RESUMEN

En este trabajo se define a la artritis reumatoidea en el contexto de las enfermedades del tejido conjuntivo. Se hace una breve mención al proceso inflamatorio como causa de la enfermedad. Se describe la clínica, el laboratorio y la radiología así como el manejo no farmacológico y farmacológico de esta enfermedad.

Palabras clave: artritis reumatoidea; diagnóstico; tratamiento.

## SUMMARY

This paper defines rheumatoid arthritis within the framework of the diseases of the conjunctive tissue. A brief mention is made about the inflammatory process as the cause of this disease. There is a description of the clinical process, the laboratory and the radiology as well as the pharmacological and non-pharmacological management of this disease.

Key words: rheumatoid arthritis; diagnosis; treatment.

## INTRODUCCIÓN

Partiendo de la clásica definición introducida por el Prof. Fernando Herrera Ramos de los reumatismos, la artritis reumatoidea (AR) es una de las afecciones reumáticas inflamatorias más frecuentes y un desafío diagnóstico para los clínicos.<sup>7</sup>

En general el primer contacto que el paciente tiene es con el médico general, el cual debe estar alerta en el momento de la consulta, ya que la forma de presentación y evolución de esta enfermedad es muy proteiforme.

Esta afección considerada reumática, como lo es, en realidad integra el espectro de las enfermedades inmunológicas donde el rol de la inmunidad juega un papel fundamental. A tal punto que muchas veces es muy difícil en las primeras etapas, distinguir dentro del amplio abanico de las enfermedades del tejido conjuntivo, de que entidad nosológica se trata.

## OBJETIVOS

El objetivo central de este trabajo es entregar al médico internista, al médico general, al médico de nivel primario, al geriatra y a los especialistas una guía de lectura rápida para ordenar los hechos clínicos, radiológicos y de laboratorio que orientan al diagnóstico, así como hacer una revisión a los tratamientos disponibles.

## DEFINICIÓN

Enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica, crónica que tiene como órgano principal de choque al tejido sinovial.<sup>1</sup>

## PATOGENESIS

En las enfermedades inflamatorias crónicas: asma, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria del colon y otras, va-

Correspondencia:  
sosanostra@adinet.com.uy



rias citokinas conducen la actividad inmune celular y humoral al sitio de la lesión provocando el proceso inflamatorio que lleva al daño estructural.<sup>16,19</sup>

La causa disparadora del fenómeno inmunológico es aún incierta. Se mencionan agentes infecciosos, medio ambientales y otros.

Sobre lo que hay evidencias, es que una vez que se pone en marcha el mecanismo inmune, éste se conduce según un proceso que tiene bases genéticas, moleculares y proteicas.

El primer regulador de la expresión genética de la cadena liviana Kappa del linfocito B del murido en ser identificado fue el NF $\kappa$ B (Factor Nuclear Kappa de los linfocitos B)<sup>8</sup>.

La forma activada del NF $\kappa$ B tiene 2 proteínas la p65 y la p50. Está en el citoplasma celular unido a otra estructura proteica que lo mantiene estable. Cuando es estimulado por agentes aún no identificados que podrían ser virus, estrés oxidativo y otros, entra en el núcleo y ataca genes específicos de la inflamación y del sistema inmune.

De esta manera se liberan proteínas inflamatorias tales como citokinas, enzimas y moléculas de adhesión.

En las enfermedades crónicas, las moléculas de adhesión atraen neutrófilos eosinófilos y linfocitos T de la circulación al sitio de la inflamación<sup>8</sup>.

El NF $\kappa$ B participaría en la producción de interleukina 1  $\beta$ , factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 6, factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos y citokinas.

Estos conocimientos muy básicos del proceso patogénico, vienen no sólo a dar una explicación muy elemental del proceso de daño sinovial en la AR, sino que también intentan explicar los mecanismos de acción de los glucocorticoides, los inmuno-moduladores y las terapias biológicas en el tratamiento de la misma.

Se ha demostrado que los receptores de corticoides en el citoplasma celular inhibirían el clivaje del NF $\kappa$ B<sup>8</sup>, así como la inhibición del factor de necrosis tumoral al ser frenado por los nuevos fármacos que actúan al nivel biológico y disminuirían el proceso inflamatorio con lo cual se detendría la destrucción articular.

Existen variados estudios basados en los antígenos de histocompatibilidad (HLA) que buscan basar susceptibilidad y agresividad de la enfermedad de acuerdo al capital genético. Por el momento la aplicación en la clínica diaria de estos estudios no es posible en nuestro medio.

De todas maneras, para cumplir el objetivo de este trabajo, es importante dejar claro que la Artritis Reumatoidea es una enfermedad inflamatoria donde los factores genéticos interactúan con virus, elementos medio ambientales y probablesmen-

te otros, desencadenando un proceso inmune donde participa el NF $\kappa$ B con un conjunto de interacciones entre proteínas, citokinas, enzimas, factores de necrosis tumoral e interleukinas que inician la agresión al conjuntivo por la sinovial hasta su destrucción y en ciertas ocasiones agreden otras estructuras colágenas dando manifestaciones extra articulares.<sup>9,8,7</sup>

## CLÍNICA

La semiología osteoarticular de los reumatismos inflamatorios debe orientarse a la descripción de los cambios anatómo estructurales y sus repercusiones funcionales. De tal forma, es común observar importantes alteraciones anatómicas y estructurales secundarias al proceso inflamatorio, con y sin destrucción articular por patología de la sinovial, con poca repercusión funcional, y otras veces mínimos elementos inflamatorios con gran limitación funcional.

Es por ello que si pensamos en nuestra experiencia cuantos pacientes con Artritis Reumatoidea hemos visto, concluimos que si bien tienen hechos semiológicos comunes en la clínica, en la radiología y en los hallazgos de laboratorio que nos hacen plantear el diagnóstico positivo de A.R., son todos pacientes diferentes con toques articulares distintos y alteraciones en la función dispares.

Es una enfermedad que en el adulto, a quien nos referiremos en esta revisión –actualización, puede comenzar en forma insidiosa, mono u oligoarticular cuando el inicio es a través del aparato locomotor, o debutar en forma florida con compromiso de múltiples articulaciones asociado o no a participación de otras estructuras órgano funcionales extra articulares<sup>7,9</sup>.

Como en muchas enfermedades en medicina, si bien es importante analizar el debut, no menos importancia la tiene la evolución. Sobre todo en estas afecciones de corte inmunológico donde el proceso patogénico puede ser lento y continuo, o rápido y a veces por empujes y remisiones, estas últimas no siempre completas.

En general tiene varias formas clínicas de inicio y la evolución es difícil de predecir al comienzo.

En el sector articular se puede observar lo siguiente:

- Articulaciones frecuentemente afectadas: metacarpofalángica proximal (MCP), interfalángica proximal (IFP) y puños (> 85% de los pacientes).
- Compromiso simétrico.
- Envaramiento matinal que dura varias horas.



## COMIENZO

- Insidioso
- Brusco

## EXAMEN

### MANOS

- Desviación cubital
- Atrofia de interóseos
- Domo de camello
- Cúbito en tecla
- Dedos en cuello de cisne
- Dedos en boutonier o en ojal
- Pulgar en Z
- Roturas tendinosas

### PIES

- Antepié en varo o hallus valgus
- Pie plano
- Subluxación de articulaciones metatarsofalángeas
- Valgo del tobillo y retropié

### Forma de presentación

- Monoarticular (1 articulación)
- Oligoarticular (2 a 4 articulaciones)
- Poliarticular (mas de 4 articulaciones)

### Evolución clínica

De pronóstico incierto puede adoptar una evolución que con el tiempo podrá catalogarse como:

- Benigna
- Severa
- Maligna

## CLASIFICACIÓN (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY - ACR)

- Clásica (7 criterios)
- Definida (5-6 criterios)
- Probable (3-4 criterios)

Clasificación funcional: A.C.R. Ver Adendum II

## COMPLICACIONES EXTRAARTICULARES

- Nódulos reumatoideos (20% a 35% de los pacientes con AR)
- Superficies de extensión y en los puntos de presión

- Características histopatológicas propias.

## VACULITIS

- En pacientes con deformaciones severas y títulos altos de factor reumatoideo (FR).
- Depósitos de inmunocomplejos circulantes en la pared de los vasos sanguíneos.
- Múltiples presentaciones. Incluyen nódulos reumatoideos y endarteropatíaobliterantes, leucoclástica o vasculitis de pequeños vasos y poliarteritis secundaria.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

- Neuropatías sensitivas y motoras(mononeuropatía)
- Atrapamiento tunelar nervioso (Síndrome Túnel Carpio).
- Subluxación vertebral cervical
- Invaginación de la odontoides que puede causar compresión medular y muerte.

## MANIFESTACIONES PULMONARES

- Disfunción pulmonar obstructiva moderada.
- Enfermedad pleural reumatoidea.
- Nódulos pulmonares reumatoideos.
- Fibrosis intersticial.

## COMPLICACIONES CARDÍACAS

- Pericarditis con derrame.
- Pericarditis constrictiva.
- Inflamación granulomatosa que puede envolver la base de la aorta.

## ANORMALIDADES HEPÁTICAS

- Aumentan los niveles de enzimas hepáticas, en particular la fosfatasa alcalina.
- Hiperplasia nodular del hígado, hipertensión portal e hipersplenismo.
- La medicación puede aumentar el nivel de las enzimas hepáticas.

## ANORMALIDADES OFTALMOLÓGICAS

- Keratoconjuntivitis Sicca o Síndrome de Sjögren
- Escleritis severa-ceguera



## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

- Anemia de tipo Inflamatoria generalmente normocítica normocrómica, a veces hipocrómica, pero con Ferritina normal o elevada.

## MANIFESTACIONES RENALES

- Nefritis Intersticial
- Amiloidosis

## LABORATORIO:

Es complementario de la clínica y de la radiología. Hay estudios orientadores del diagnóstico pero ninguno es de la sensibilidad y especificidad suficiente como para decir que es patognomónico o de certeza.

En términos generales y siempre con sentido práctico, podemos señalar tres grandes capítulos dentro del laboratorio.

Un primer gran capítulo en lo referente a exámenes que orientan el diagnóstico nosológico, así se describen fundamentalmente el factor reumatoideo y los anticuerpos anticitrulina.

El factor reumatoideo es una inmunoglobulina por lo general IgM aunque puede ser IgA o IgG. No siempre es positivo en casos de Artritis Reumatoidea y además puede darse el caso de que sea positivo sin que exista evidencia de que el paciente sea portador de un A.R.

Hay experiencia clínica entre títulos de FR y severidad del proceso inflamatorio<sup>11</sup>.

Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos, ya que estamos en presencia de una enfermedad de base inmunológica, pero contribuyen más a los diagnósticos diferenciales y sobre todo cuando se abre el gran abanico de los antinucleares, anti DNA y otros.

Recientemente los anticuerpos anticitrulina surgen como un examen cuya especificidad es de 90 a 98% y pueden ser útiles en el diagnóstico precoz, aún cuando la sensibilidad de este test es de 50 a 65% en el debut.

Como dato a destacar estos anticuerpos pueden preceder al debut clínico de la enfermedad<sup>12</sup>.

El segundo gran capítulo son aquellos exámenes que permiten evaluar el proceso inflamatorio, o también llamados marcadores de fase reactante aguda de la inflamación: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), ferritina, hemograma y el proteinograma electroforético (PEF).

Al mismo tiempo la VES, la PCR y el FR son útiles en el

seguimiento o como marcadores de evolutividad.

El tercer gran capítulo del laboratorio, es el destinado al balance lesional general y al control de las repercusiones de los fármacos, fundamentalmente sobre función hepática y renal.

- Anemia normocítica, a veces microcítica y normocítica, en general con leucocitosis alta.
- En ciertos casos Crioglobulinas y anticuerpos antinucleares.
- Eosinofilia puede marcar una vasculitis.
- Proteína C Reactiva.
- VES (Velocidad eritrosedimentación).
- RA Test (Factor Reumatoideo).
- Anticuerpos contra citrulina (alta especificidad 90-98% baja sensibilidad 50-65%).

Estos anticuerpos preceden en años al debut clínico de la enfermedad.<sup>1</sup>

La VES y la PCR pueden ser útiles como parámetro de seguimiento.

## RADIOLOGÍA

Complementaria de la clínica debe ser solicitada en el contexto del cuadro semiológico.

Analizada por radiólogo especializado y con placas de buena calidad.

- Desmineralización en banda.
- Pinzamientos simétricos del espacio articular.
- Geodas marginales.

## DIAGNÓSTICO

Las claves del diagnóstico clínico son la simetría en los procesos inflamatorios articulares, el envaramiento matinal y la evolución por empujes.

A ello se asocia la radiología y el laboratorio. Sobre todo los recientemente descritos anticuerpos anti citrulina.

- Cuanto más precoz, más importante para iniciar tratamiento.
- Síntomas presentes por más de 6 semanas en pacientes de 16 años o más.
- Cuatro de los 7 criterios de A.C.R. es suficiente para el diagnóstico.
- Anticuerpos anticitrulina<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un diagnóstico diferencial de singular importancia son los



síndromes paraneoplásicos, los reumatismos superpuestos y las artritis reumatoideas seronegativas<sup>16</sup>.

- Artritis reactivas
- Síndromes paraneoplásicos
- Lupus eritematosos y otras colagenopatías
- Vasculitis

## TRATAMIENTO

Si bien la clínica se ha mantenido dentro del saber tradicional, se ha ganado en experiencia. Por tanto los clínicos están hoy por hoy, más alertas a los signos y síntomas de esta afección, así como a las enfermedades que simulan la A.R.

Algo similar ocurre con la radiología, ya que sigue siendo la radiología convencional una pieza clave en el diagnóstico.

En lo que al laboratorio se refiere el gran aporte de los últimos tiempos es el de los anticuerpos anticitrulina mejorando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y pronóstico<sup>12</sup>.

Pero no hay dudas, que se han hecho progresos importantes en el campo del tratamiento.

Desde la era de los corticoides introducidos en el Uruguay por el Prof. Fernando Herrera Ramos en 1950, estos no han sido superados en el manejo de los empujes de la enfermedad, ni como terapia coadyuvante.

Conocimos la era de las sales de oro vía parenteral u oral ahora prácticamente abandonadas, así como la D-penicilamida. Se ha afirmado el uso de las drogas modificadoras del curso evolutivo de la enfermedad, que no son ni más ni menos que los inmunosupresores usados a dosis inmunomoduladores como la Azatioprina, el Metotrexate, el Leflunomide y la Ciclofosfámid.

También la hidroxicloroquina, un antimalárico de síntesis, tiene una acción moduladora del curso evolutivo de la enfermedad por mecanismos aún no del todo aclarados.

En el transcurso de los años se ha adquirido una gran experiencia y hay evidencias de que el Metotrexate es la droga de elección para la inmunomodulación lo cual ayuda a disminuir el uso de corticoides.

Otro hecho no menos novedoso es la posibilidad de utilización de combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción, pero el gran impacto en el tratamiento de ésta y otras enfermedades inmunes, es la aparición en el mercado farmacéutico de las drogas llamadas biológicas, que apuntan fundamentalmente al fenómeno inmune en sus distintas fases<sup>10,16,20</sup>.

Hay evidencias científicas de que la enfermedad evoluciona en la mayoría de los casos a una pérdida de función<sup>13</sup>.

La velocidad de progresión del daño articular es mayor en los primeros años y evidenciable por la radiología. Una vez que se destruye el cartílago por la agresión de la sinovial, el daño es irreversible<sup>14,15</sup>.

Las nuevas terapias biológicas solas o asociadas a Metotrexate, apuntan fundamentalmente a frenar la inflamación para evitar daño sinovial y así evitar la invalidez con todo lo que esto implica<sup>18,21,22</sup>.

No obstante, los tratamientos biológicos tienen además de los altos costos algunos problemas que están en la información basada en la evidencia.

Nos referimos a casos de activación de infecciones latentes como tuberculosis y el aumento de la frecuencia de linfomas<sup>1,2,17,23,24</sup>.

Una vez que el médico general, el internista o el de atención primaria establecen una presunción diagnóstica, debe hacer la consulta con el reumatólogo y entre ambos intentar llegar a un diagnóstico de probabilidad o certeza, para elaborar un plan de tratamiento, controles, rehabilitación y seguimiento. El responsable podrá ser el médico general o el internista pero en el diagnóstico y seguimiento deber haber siempre una opinión reumatológica.

Otros profesionales de la salud también desempeñarán un papel importante según los casos.

Así participarán el fisiatra, el farmacólogo y aquellos especialistas que por las complicaciones potenciales puedan realizar aportes.

## NO FARMACOLÓGICO

1. Educar a los pacientes
2. Terapia física y ocupacional

## FARMACOLÓGICO

Controlar el dolor, prevenir la invalidez y evitar complicaciones de la enfermedad y de los fármacos son elementos esenciales.

Si bien hay tendencia a la utilización de los AINE's (antiinflamatorios no esteroideos) como drogas de primera línea para el control de los síntomas, no hay que dejar de lado el Ácido Acetil Salicílico, el paracetamol y la dipirona.

El estudio ARAMIS 25 en lo referente a complicaciones gastrointestinales de los AINE's analizando aspirina, deja en claro que los factores de riesgo son los pacientes ancianos, aquellos con antecedentes de úlcus gastroduodenal, el uso concomitante con corticoides y/o anticoagulantes, trastornos



plaquetarios y embarazo, insuficiencia cardíaca, renal, antecedentes de asma y poliposis nasal.

En el trabajo antes mencionado se ha señalado que la aspirina a dosis de 2.665 mg/día tiene menor índice de toxicidad que los AINE's.

La aspirina actuaría interfiriendo a enzimas pro inflamatorias y en la inhibición del NFkB<sup>26</sup>.

El paracetamol y la dipirona pueden utilizarse como analgésicos pero carecen de efectos antiinflamatorios, por lo cual deben prescribirse por períodos cortos de tiempo como auxiliares para el manejo del dolor.

Los AINE's son fármacos que inhiben la vía de la ciclooxigenasa 1, la cual cataliza la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico<sup>9</sup>.

El ácido acetil salicílico es un bloqueador irreversible de la Cox (enzima ciclooxigenasa) el resto de los AINE's lo hacen en forma reversible<sup>9</sup>.

En los últimos meses se han publicado trabajos que dan una advertencia sobre los efectos secundarios de los Cox2 sobre el sistema cardiovascular a tal punto que la FDA (Food and drug administration) los sacó del mercado (Rofecoxib, valecoxib, y otros).

Los corticoides son los fármacos antiinflamatorios por excelencia ya sea por vía oral o intramuscular ocasionalmente intravenosos. También tienen su indicación en forma intra articular.

La prednisona es el más utilizado. Están indicados en dosis altas en los empujes y por períodos cortos en dosis bajas (7,5 días) para el tratamiento de fondo o asociados a las drogas modificadoras del curso evolutivo.

Otra indicación formal es su utilización para el tratamiento de las vasculitis y de algunas de las manifestaciones extra articulares.

El problema de los corticoides son sus conocidas acciones no deseadas a largo plazo como osteoporosis, hipertensión, cataratas, glaucoma e incidencia de diabetes.

Cuando se indican, se debe prevenir los efectos secundarios gastrointestinales, sobre el metabolismo fosfocálcico y sobre el sistema cardiovascular.

Pero cuando se hace el diagnóstico de Artritis Reumatoidea y ante la dificultad de poder prever la evolución, se debe insistir en un tratamiento no solo sintomático sino dirigido al proceso inmune-inflamatorio, ya que en los primeros años es cuando se producen la mitad de los daños articulares.

Frente a la oferta de la industria farmacéutica y a la medicina basada en la evidencia, el clínico debe tomar una determinación singular.

Ante la evidencia, pensar en el paciente como un todo, reconocer el saber médico y la experiencia antes de decidir.

En nuestra casuística, el Metotrexate es el fármaco de referencia. Tiene pocos efectos secundarios, es de bajo costo, bien tolerado y se ha demostrado su eficacia en disminuir el proceso evolutivo de la enfermedad.

Las indicaciones, las dosis, las contraindicaciones y precauciones de su uso están bien explicadas en el texto.

Algo novedoso es la posibilidad de asociación al Metotrexate de otro fármaco modificador del curso evolutivo de la enfermedad como por ejemplo Leflunomide o los antimaláricos<sup>1,2</sup>. Pero recientemente la introducción de los fármacos biológicos, sobre todo los inhibidores del TNF alfa, han mostrado resultados muy buenos en el control de la enfermedad.

Son fármacos de alto costo y requieren tomar precauciones sobre todo en infecciones crónicas como tuberculosis y se ha detectado mayor incidencia de enfermedades linfoproliferativas<sup>1,2</sup>.

- a. Analgésico y drogas antiinflamatorias (AINE'S)
- b. Corticoides:
  - Orales
  - Intramusculares
  - Intraarticulares
- c. DMARDS (Drogas modificadoras de la enfermedad)
  - Hidroxicloroquina
  - Metotrexate asociado con ácido fólico
  - Sulfazalacina
- d. penicilamina
  - Sales de oro
  - Azatioprina
  - Leflunomide
- e. Terapias Biológicas:
  - Etanercept
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Rituximab 2
- f. Anakinra

## TRATAMIENTO MÉDICO

- A. Objetivo principal:
  - Control de los síntomas (AINE, Corticoides)
  - Prevención de la destrucción articular (Modificadores)
  - Prevención de la pérdida de función
  - Prevención y manejo de las incapacidades. No debe descartarse la cirugía de reemplazo articular.
- B. Debe ser precoz



### Monitorización de los DMARD biológicos

DROGA	DOSIS	TOXICIDAD	LABORATORIO
<b>ETANERCEPT</b> (Enbrel)  Proteína dimérica de fusión extracelular de Fc recombinante para el receptor soluble de TNF	25 mg s/c dos veces por semana  Se debe reconstituir.  Se administra con o sin MTX	Infecciones serias o no (entre ellas reactivación de BK)  Enfermedades desmielinizantes  Pancitopenia/Anemia aplásica Reacciones en el sitio de punción Presencia de anticuerpos antinucleares.	Previo al inicio del tratamiento: Rx Tx PPD (*) Descartar alguna otra infección Hemograma AAn, anticuerpos anticardiolipinas Durante el tratamiento: Descartar infecciones serias, enfermedad tipo lupus, tuberculosis, trastornos de tipo desmielinizantes y alteraciones hematológicas.
<b>INFLIXIMAB</b> (Remicade)  Anticuerpo monoclonal anti TNF  Quimerico Compuesto 75% proteína humana y 25 % proteína de ratón	Internación del paciente para su administración.  3mg/kg por vía i/v cada 4 a 8 semanas  Se debe dar conjuntamente con MTX	Infecciones serias o no (entre ellas reactivación de BK)  Enfermedades desmielinizantes  Pancitopenia/anemia aplásica Presencia de anticuerpos antinucleares. Síndrome Lupus Simil  Reacciones de hipersensibilidad Cefalea	Previo al inicio del tratamiento: RxTx PPD (*) Descartar alguna otra infección Hemograma AAn Anticuerpos anticardiolipinas Durante el tratamiento: Descartar infecciones serias, enfermedad tipo Lupus, tuberculosis, trastornos de tipo desmielinizantes y alteraciones hematológicas.
<b>ADALIMUMAB</b> (Humira)  Primer anticuerpo anti TNF totalmente humano  Rápido comienzo de acción (ya a la primer semana) que se mantiene en el tiempo	40 mg s/c cada 15 días  Pronto para utilizar  Permite su autoadministración  Se administra con o sin MTX	Infecciones serias o no (entre ellas reactivación BK)  Enfermedades desmielinizantes  Pancitopenia/anemia aplásica Reacciones en el sitio de punción  Presencia de anticuerpos antinucleares	Previo al inicio del tratamiento: RxTx PPD (*) Descartar alguna otra infección Hemograma AAN, anticuerpos anticardiolipinas Durante el tratamiento: Descartar infecciones serias, enfermedad tipo lupus, tuberculosis, trastornos de tipo desmielinizantes y alteraciones hematológicas
<b>RITUXIMAB</b>  Anticuerpo monoclonal inmuno supresor murino-humano (Mabthera)	I/V Premedicación con corticoides, antihistamínicos 375 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana  4 dosis	Reacciones anafilácticas: Náuseas, vómitos, urticaria, fiebre, hipotensión arterial, trombocitopenia y neutropenia. Susceptibilidad infecciones. Desarrollo linfopatías	Idem anteriores
<b>ANAKINRA</b> (Inhibidor interleukina 1)	Administración diaria 150 mg	Infecciones: s/t respiratorias Vigilar asmáticos Puede dar neutropenia Vigilar función renal	Hemograma semanal por 3 meses, luego cada 3.  Función renal cada 3 meses.

(\*) En caso de PPD= 0 mm realizar un nuevo PPD (Booster) en un plazo no mayor de 1 a 3 semanas del primer test, en el antebrazo contra lateral. Utilizando la misma dosis (10 unidades). Si la reacción aumenta 5 mm se debe hacer profilaxis con Isoniacida previo al inicio de la terapia anti TNF.



Debe ser consultado el reumatólogo y puede ser seguido por el médico internista. Recordar que deben ser controlados entre otras cosas los factores de riesgo vascular ya que se ha demostrado que los pacientes con enfermedades del colágeno tienen aumentada la incidencia de enfermedad vascular<sup>3</sup>.

## DROGAS

- a. Analgésicos: Paracetamol, dipirona, antiinflamatorios del tipo AINE's (Cox 1).
- b. Segunda línea o de largo alcance: Drogas modificadoras de la evolución de la enfermedad.
  1. Hidroxicloroquina, metotrexate, sulfazalazina, azatioprina, leflunomida, sales de oro.
  2. Antagonistas del TNF:
    - A. Etanercept.
    - B. Infliximab.
    - C. Adalimumab.
    - D. Drituximab.
  3. Ciclofosfamida, ciclosporina y minociclina.
  4. Pueden combinarse dos del grupo 1 o una del grupo 1 con una del grupo 2 y con corticoides.
  5. Inhibidores de la Interleukina (Anakinra).
  6. Glucocorticoides.(Ver adendum IV)

## CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Dolor, inflamación y pérdida de la función.

- A. AINE's (Cox 1) o analgésico comunes (paracetamol, dipirona)
  - Según la edad, sexo, historia médica (sangrados digestivos, hipertensión arterial), costos y conveniencias (frecuencia de la dosis).
  - Protección gástrica simultánea con inhibidores H2 o inhibidores de la bomba de protones.
  - Pueden asociarse con hidróxido de aluminio
  - Usarlos por períodos breves hasta lograr el control de los síntomas
  - Vigilancia:
    - Sangrado digestivo
    - Presión arterial
    - Posibilidad lesión renal o hepática.
- B. Corticoides:
  - Ej.: Prednisona v/o 0,25 a 1 mg/kg/día según severidad. Luego disminuir la dosis cada 20 días aproximadamente, previo control clínico y paraclínico (Ej.:VES).

- Si hay vasculitis utilizar 1mg/kg/día.
- Si hay derrame articular importante y predominante en grandes articulaciones (sobre todo rodilla), se debe hacer aspiración del líquido para descartar infección, realizar examen de laboratorio e inyección de corticoides intra articular (por reumatólogo o traumatólogo) descartando previamente osteo necrosis aséptica o fractura.

## CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Una vez que se realiza el diagnóstico y según la intensidad se asociarán:

- DMARDS solos
- DMARDS más AINE's o Corticoides.

Enfermedad **LEVE**: el concepto de leve es discutido ya que hay formas mono u oligoarticulares que pueden ser agresivas de entrada. La presencia de anticuerpos anti-citrulina pueden ser indicadores de mal pronóstico.

AINE's+Hidroxicloroquina. En principio siempre asociar DMARDS a AINE's.

Enfermedad **MODERADA**:

AINE's + Metotrexate asociado a ácido fólico (con o sin hidroxicloroquina o sulfazalazina) con o sin corticoides hasta 0,25 mg/kg peso.

**Terapia puente**: DMARDS asociados con corticoides

Enfermedad **SEVERA**: combinación de 2 ó 3 drogas.

- DMARDS biológicos más
- AINE's más
- Corticoides 0,5 mg/kg peso.

Advertencias:

Antes de pasar de una droga a la otra, llegar a las dosis máximas si la evolución, el control clínico y paraclínico lo permiten.

Recordar la "ventana terapéutica" de los DMARDS, la cual es variable en todas las drogas pero promedia varias semanas a meses.

## ENFERMEDAD EXTRAARTICULAR

- Serositis.
  - Vasculitis.
  - Escleritis.
- Utilizar corticoides 1-2 mg/kg más ciclofosfamida.





## **ENFERMEDADES COEXISTENTES:**

Las más comunes son:

- Infecciones sobre todo pulmonares.
- Osteoporosis cardiovasculares<sup>5,6</sup>.

La predisposición a las infecciones no se sabe si es por los corticoides o disfunción inmune.

Los inhibidores de Tumor Necrosis Factor Alfa aumentan la predisposición a tuberculosis, histoplasmosis y otras<sup>1</sup>.

También se mencionan como más frecuentes los linfomas y síndromes desmielinizantes<sup>2</sup>.

## **DISMINUCIÓN DE LOS DMARDS**

Los pacientes asintomáticos y sin elementos biológicos de actividad pueden disminuir los fármacos. Primero deben disminuir los corticoides, luego los AINE's, continuando con los DMARDS por tiempo indefinido.

El metotrexate es el fármaco ancla y es con el que se tiene más experiencia. Se debe llegar a la dosis máxima 25 mg semanal si los controles previos y los controles durante el tratamiento lo permiten.

Se disminuye uno de los DMARD cuando el paciente esté tomando dos y luego que la enfermedad haya estado estable por más de 6 meses.

Se suspende el DMARD en forma definitiva luego de 1 año en remisión.

## **SEGUIMIENTO**

- Cada 2 a 6 semanas o previo a cada reducción de dosis y luego cada 3 a 6 meses.
- Clínico y paraclínico: hemograma, VES, PCR y los exámenes complementarios para el control de los posibles efectos secundarios de los fármacos.

## **MEDIDAS COMPLEMENTARIAS EN PACIENTES CON A.R.**

1. Inmunizaciones:  
Vacuna Hepatitis A y B.  
Vacuna Antineumocócica.  
Vacuna Antigripal.
2. Control de peso y PA.
3. Dejar de fumar.
4. Prevención de sangrado digestivo: inhibidores de la bomba de protones o H<sub>2</sub>.

5. Prevención de la osteoporosis una vez controlado el empuje agudo:

- Régimen rico en lácteos.
- Citrato de Calcio 1.200 a 1.500 mg /día.
- Vitamina D 400 UI/día.
- Bifosfonatos: Ej. Alendronato 10 mg VO/día o 70 mg una vez por semana. Hay presentaciones recientes de residronato.
- Mujer post menopáusica: estrógenos y raloxifeno pero de uso exclusivo para ginecología y endocrinología.

- El manejo de la enfermedad depende de la severidad y extensión de la misma.
- El uso de drogas está condicionado por la experiencia clínica, el costo y el sentido común. Por ejemplo:

### **A. Estrategia inicial:**

Educar a los pacientes y sus familiares  
Terapias físicas y ocupacionales.

AINE's: COX 1

Debe iniciarse el tratamiento de la enfermedad de fondo con Hidroxicloroquina y/o Metotrexate según experiencia clínica (eventualmente con Corticoides).

### **B. Si no hay respuesta con lo anterior:**

Si a los 2 ó 3 meses no hay respuesta, sustituir hidroxicloroquina o agregar o aumentar Metotrexate 10 mg una vez a la semana con o sin dosis bajas de Corticoides.

Siempre que se toma metotrexate debe asociarse ácido fólico, pero este último debe suspenderse el día de la toma del Metotrexate.

A los 3 meses aumentar dosis de Metotrexate hasta 25 mg/semana. (Ver Adendum III)

Si aparece toxicidad, o falla con los anteriores fármacos, se puede pasar o agregar Leflunomida o Azatioprina.

Si no hay respuesta o aparece intolerancia a las drogas anteriores, iniciar las terapias biológicas: Adalimumab, Infliximab, Etanercept o Rituximab.

## **CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS (ADENDUM I)**

### **A.C.R. (American College of Rheumatology)**

1. Entumecimiento o rigidez matinal en y alrededor de las articulaciones > a 1 hora.



2. Artritis de 3 o más áreas articulares involucradas simultáneamente.
3. Artritis de por lo menos un área del puño, articulaciones MCF o IFP.
4. Artritis simétrica que involucra las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoideos: nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, observadas por el médico.
6. Factor reumatoideo en suero: demostración de cantidades anormales de factor reumatoideo en suero por cualquier método para el cual el resultado haya sido positivo en < 5% de sujetos de control normal.
7. Cambios radiográficos: cambios radiográficos típicos de artritis reumatoide en radiografías postero anteriores de mano y muñeca, que deben incluir erosiones o descalcificación inequívoca localizadas en (o mas marcadas) el lado de las articulaciones afectadas (los cambios en osteoartritis solos no califican).

A los fines de la clasificación, se entenderá que un paciente sufre de artritis reumatoidea si él o ella han reunido por lo menos cuatro de estos siete criterios.

Los criterios uno al cuatro deben haber estado presentes durante al menos seis semanas.

No se excluyen a los pacientes con dos diagnósticos clínicos. No se designará a la artritis reumatoidea como clásica, definida o probable.

PIP: articulación interfalángica proximal

MCP: articulación metacarpofalángica

MTP: articulación metatarsofalángica

## ADENDUM II

### Criterios ACR revisados (1991) para la clasificación del Status funcional en Artritis Reumatoidea

La clasificación del estado funcional en la artritis reumatoidea se realizará de acuerdo con los siguientes criterios:

- Clase I Completamente capaz de llevar a cabo las actividades habituales de la vida diaria (cuidado personal (\*), vocacionales y no vocacionales).
- Clase II Capaz de llevar a cabo actividades de cuidado personal (\*) y vocacionales habituales, pero limitado en las actividades no vocacionales.
- Clase II Capaz de llevar a cabo actividades de cuidado personal (\*) habituales pero limitado en las actividades vocacionales y novocacionales.

Clase IV Limitado en la capacidad para llevar a cabo actividades habituales de cuidado (\*) vocacionales y no vocacionales.

## ADENDUM III

### Monitorización de los Test Hepáticos en pacientes con A.R. que reciben Metotrexate (MTX)

Basal:

- Funcional y Enzimograma Hepático.
- Serología de Hepatitis A y B.
- Hemograma, Creatinina, PEF (proteinograma electroforético).
- Rx Tx (radiografía de tórax)
- Consulta con hepatólogo previo a iniciar tratamiento con MTX en:
  - Alcohólicos.
  - Pacientes con TGO (transaminasa glutámico oxalacética) y TGP (transaminasa glutámico piruvica) aumentadas en forma permanente.
  - Hepatitis B crónica o infectados con Hepatitis C.

1. Monitorizar TGO, TGP y albúmina a pacientes que inician tratamiento con Metotrexate cada 4 a 8 semanas.
2. Realizar biopsia hepática en pacientes con:
  - cinco a nueve determinaciones anormales de TGP en un intervalo menor de 12 meses.
  - Disminución de la albúmina sérica.

1. Resultados de la biopsia hepática.  
Si la biopsia informa lesión hepática se debe suspender medicación y consultar con gastroenterólogo.
2. Discontinuar el MTX en pacientes con Funcional Hepático anormal que se niegan a la realización de la biopsia hepática.

(\*) Las actividades de cuidado personal habituales incluyen vestirse, alimentarse, bañarse, asearse y atender las necesidades fisiológicas. Las actividades no vocacionales (recreación y/o tiempo libre) y las vocacionales (trabajo, escuela o tareas del hogar) son las deseadas por el paciente y específicas por edad y sexo.



## ADENDUM IV

Salicilatos y AINE's en Artritis Reumatoidea	
DROGA	DOSIS
ácido acetil salicílico	Adultos 1500-2000 mg/día dividido en 4 tomas
Diclofenac potásico	75 a 100 mg 7 días
Diclofenac sódico	100 a 150 mg/día en 2 tomas
Etodolac	400 a 1200 mg 7 días en 2 tomas
Ibuprofeno	1200 a 3200 mg/día en 3 ó 4 tomas
Indometacina	50 a 200 mg/día en 2 a 4 tomas
Ketoprofeno	150 a 300 mg 7 día en 3 ó 4 tomas
Nabumetona	500 a 2000 mg 7 día en 1 a 2 tomas
Naproxeno	500 a 1500 mg/día en 2 ó 3 tomas
Piroxicam	20 mg/ día en 1 sola toma
Sulindac	300 a 400 mg/día en 2 tomas
Meloxicam	7,5 mg hasta 15 mg /día
Tenoxicam	20 mg cada 12 horas

Si el PPD inicial es  $\leq 4$  mm se considera negativo y puede iniciar el tratamiento con terapia anti TNF.

$5 \text{ mm} < \text{PPD inicial} < 10 \text{ mm}$  se debe realizar un nuevo test (booster) en un plazo de una a tres semanas del primero, en el antebrazo contra lateral, utilizando la misma dosis de PPD (10 unidades). Si la reacción se ve aumentada se debe realizar profilaxis con Isoniacida.

Se utiliza isoniácida durante nueve meses siendo la dosis máxima 300 mg.

Se puede combinar con Vitamina B6 para prevenir la neuropatía.

## DIRECTIVAS A SEGUIR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

- Es importante el diagnóstico precoz para inicio del tratamiento sin demoras.
- El diagnóstico es clínico, radiológico y biológico. Consulta con Reumatólogo.
- El tratamiento inicial en A.R. sin manifestaciones extra articulares:  
Cox 1 por tres semanas  
Si no mejora asociar corticoides a dosis 0,5 mg/kg/peso y DMARD.
- Si al descender corticoides reaparecen síntomas ajustar dosis.  
DMARD: Metotrexate 7,5 a 15 mg que puede llegar a 20 mg semanal.
- Previo al uso DMARD:
 

Funcional Hepático	Vacuna antigripal
Funcional Renal	Vacuna Antineumocócica
Hemograma	No usar vacunas a gérmenes vivos durante el tratamiento.
Investigar alcoholismo y posibilidad embarazo	Asociar ácido fólico
Ver si paciente puede cumplir controles	exceptuando el día que recibe MTX.

**Controles con uso MTX:**

  - Rx . Tx
  - Test BK (PPD)
  - Funcional Hepático cada tres meses, luego cada seis meses
  - Funcional Renal cada seis meses
  - Hemograma cada tres meses
- Si a los tres meses no hay remisión con MTX asociar hidroxicloroquina. Si no hay mejoría cambiar por Leflunomide o inhibidores TNF por o antagonistas Interleukina 1
- Tratar enfermedades coexistentes especialmente:
  - Osteoporosis
  - Infecciones
  - Enfermedades cardiovasculares



Monitorización del tratamiento con corticoides			
DROGA	DOSIS	TOXICIDAD	LABORATORIO
Corticoides (orales 5 y 20 mg)	0,25 mg/kg; 0,5 mg/kg ó 1 mg/kg		Presión arterial Densitometría ósea En pacientes de riesgo: Glucemia, Electrolitemia Lipidograma
Azatioprina	1-2 mg/Kg./día 750-1000mg mensual 50 a 150 mg/día en 1 a 3 tomas según peso Tomar con las comidas	Mielosupresión	Hemograma con recuento plaquetario cada 1 a 2 semanas (mensual?) al inicio y luego cada 1 a 3 meses
Ciclofosfá-mida	30 a 150 mg/día v/o en una sola toma por la mañana. Tomar dos litros de líquidos y vaciar la vejiga antes de acostarse sobre todo vasculitis grave	Mielosupresión Cistitis hemorrágica Síndrome mieloproliferativo Neoplasias	Hemograma y recuento plaquetario cada semana cuando se cambie la dosis y luego cada 1 a 3 meses. Examen de orina cada 6 a 12 meses luego de la suspensión
Ciclosporina A	2,5 mg a 5 mg/Kg./día en 1 ó 2 tomas	Insuficiencia renal Anemia Hipertensión arterial	Creatininemia cada 2 semanas hasta que se establezca la dosis. Luego se realiza cada 4 meses.
Penicilamina	De inicio 125 a 250 mg/día en una sola toma Aumentar hasta 1.500 mg/día en 3 tomas Tomarla con el estómago vacío.	Mielosupresión Proteinuria	Hemograma y orina (proteinuria) cada 2 semanas hasta estabilizar la dosis. Luego realizarlas cada mes o cada 2 meses.
Oro oral	3 a 9 gr/día en 1, 2 ó 3 tomas	Mielosupresión Proteinuria	Realizar hemograma, recuento plaquetario, sedimento urinario y Proteinuria cada 4 a 12 semanas
Oro IM	10 mg en única inyección la primer semana La siguiente semana 25 mg y por último 25 a 50 mg/semana. La frecuencia de administración debe reducirse después que la dosis total administrada llegue a 1 gr.	Mielosupresión Proteinuria	Hemograma, recuento plaquetario, orina, sedimento urinario Realizarlos en forma semanal las primeras 20 semanas y luego cada vez que se administre el inyectable.
Hidroxiclórico-quina	200 a 600 mg/día en 1 ó 2 tomas. Administrar con los alimentos	Daño muscular Toxicidad retina	Ninguno Consulta con oftalmólogo cada 6 meses
Leflunomide	100 mg los primeros 3 días. Luego 10-20 mg/día	Trombocitopenia Hepatotoxicidad (frecuente) Alopecia	Hemograma Funcional Hepático Realizarlos cada 4 a 8 semanas
Metotrexate	7,5 mg a 25 mg v/o o i/m por semana en una sola toma	Mielosupresión Fibrosis hepática Cirrosis Infiltrado pulmonar Fibrosis pulmonar	Rx Tx Serología Hepatitis B y C Hemograma con recuento plaquetario Funcional Hepático Creatininemia Realizarlos cada 8 semanas.
Sulfazalazina	2 a 3 g/día en 2 a 4 tomas	Mielosupresión	Glicemia Hemograma cada 2 a 4 semanas por los primeros 3 meses. Luego cada 3 meses.



## BIBLIOGRAFÍA

1. O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2591-2602.
2. Olsen NJ and Stein CM. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2167-2179.
3. Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statin for atherosclerosis as good as it gets. *N Engl J Med* 2005; 352(1):73-75.
4. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et. al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2407-2415.
5. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et. al. Prevalence and correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2399-2406.
- 6- Solomon SD, McMurray JV, Pfeffer MA, et.al. Cardiovascular Risk Associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1071-1080.
6. a) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et.al. Complications of the cox 2 inhibitor Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1081-1091.
6. b) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et. al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1092-1102.
6. c) Drazen JM. Cox 2 Inhibitors: a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1131-1133.
7. Herrera Ramos, Fernando. Clasificación anatómico-clínica de las enfermedades reumáticas. Apartado de los archivos uruguayos de Medicina, Cirugía y Especialidades 1949; 35(2):12-130.
8. Barnes PJ and Karin M. Nuclear Factor Kb – A pivotal Transcription Factor in chronic Inflammatory Diseases. *N Engl J Med* 1997; 336(15):1066-1071.
9. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Reumatología Kelley's* Tomo 2 pp 921-1026.
10. Silverman GJ and Dennis AC. Roles of B cells in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4): S1-S6.
11. Boyle JA y Watson W. *Reumatología Clínica*. Madrid: Editorial Marín, 1972.
12. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink H, et. al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-386.
13. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et. al. Long Term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1(8542):1108-1987.
14. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et.al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. *J. Rheumatol* 1989; 16(5):585-591.
15. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et. al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27(8):864-872.
16. Grammer AC and Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003, 5(suppl 4):522-527.
17. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell Therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 2):ii55-ii59.
18. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B Cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003, 5(Suppl 4):S12-S16.
19. Gorman C, Leandro M y Isenberg D. B cell depletion in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther* 2003, 5(Suppl 4):S17-S21.
20. Oligino TJ, Dalrymple SA. Targetin B cells for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003, 5(suppl 4):S7-S11.
21. Looney RJ, Anolik J and Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatoid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(3):180-185.
22. Silverman GJ and Weisman S. Rituximab Therapy and Autoimmune Disorders. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6):1484-1492.
23. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et. al. Serologic Changes Following B. Lymphocyte Depletion Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2146-2154.
24. Tsakos G. B Cells, Be gone- B Cell Depletion in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2546-2548.
25. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-1899.

# Más exigencia hoy

## *más oportunidades mañana*

### TESTIMONIALES DE ALUMNOS:

“Con la pasantía pude tener la experiencia de trabajar en una empresa multinacional. Además aprendí cosas que sólo la práctica enseña.”

**Carina Boragno** / 4º año Dirección y Administración de Empresas

“Resalto el gran nivel de profesionalismo en el enfoque de la carrera, desde nuestro primer año en la Universidad nos convertimos en profesionales del estudio.”

**Addy Beitler** / 5º año Abogacía

“Hoy gracias a la cercanía de los profesores que la institución me brinda estoy creando una base sólida de conocimientos.”

**Fabián Roizen** / 2º año Abogacía

“Creo que el egresado de la UM está mejor preparado en varios aspectos, como por ejemplo en la experiencia laboral que aportan las pasantías obligatorias.”

**Ing. Marcelo Goldszajn** / (Egresado en 2006)

- DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS
- CONTADOR PÚBLICO
- ECONOMÍA
- COMUNICACIÓN
- ABOGACÍA
- NOTARIADO
- HISTORIA
- FILOSOFÍA
- LETRAS
- PROFESORADOS
- INGENIERÍA CIVIL
- INGENIERÍA TELEMÁTICA
- INGENIERÍA INDUSTRIAL

