



**FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN UNA POBLACIÓN  
DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA.**

María Alejandra Valero Delgado  
Andrés Felipe Forero Suárez

**Asesor Temático**

Rubén Darío Mantilla Hernández M.D.

**Asesora Metodológica**

Anacaona Martínez Del Valle M.D.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de medicina y ciencias de la salud**  
**UNIVERSIDAD CES**  
**Facultad de medicina**

**Especialización en epidemiología**  
**Bogotá D.C- enero 21, 2021**

**FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN UNA POBLACIÓN  
DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA.**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

María Alejandra Valero Delgado  
mariaa.valero@urosario.edu.co  
Médico general - Universidad del Rosario  
Andrés Felipe Forero Suárez  
andresfelip.forero@urosario.edu.co  
Médico general- Universidad de La Sabana

**Asesores**

Rubén Darío Mantilla Hernández M.D.  
Anacaona Martínez Del Valle M.D.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
UNIVERSIDAD CES**

## Facultad de Medicina

### FICHA TECNICA INSTITUCIONAL

<b>Nombre del proyecto</b>	Factores asociados a la remisión de pacientes con artritis reumatoide temprana de un centro reumatológico de Bogotá.
<b>Grupo de investigación</b>	NA
<b>Entidades universitarias</b>	-Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario -Universidad CES, Escuela de medicina y ciencias de la salud.
<b>Línea de investigación de enfermedades autoinmunes</b>	Artritis reumatoide
<b>Descriptores/ palabras clave</b>	"Remission Induction"[MeSH], "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH], "Early Diagnosis"[MeSH]. Artritis Reumatoide ,Artritis Reumatoide Temprana; Evolución Clínica; Progresión; Remisión.
<b>Asesor del proyecto</b>	Rubén Darío Mantilla Hernández asesor temático Anacaona Martínez Del Valle asesora metodológica
<b>Duración</b>	1 año
<b>Fecha esperada de inicio y terminación</b>	Mayo 2019 enero 2021
<b>Clasificación del área científica o disciplinar</b>	Reumatología
<b>Sector de aplicación</b>	Medicina
<b>Investigadores principales</b>	María Alejandra Valero, Andrés Felipe Forero

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES así como el centro reumatológico de donde se extrajeron los datos, no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; sólo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2 JUSTIFICACION DEL PROYECTO	11
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION	13
2. MARCO TEORICO	14
2.1 ARTRITIS REUMATOIDE	14
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA	14
2.1.2 FACTORES DE RIESGO	15
2.1.2.1 Factores genéticos:	15
2.1.2.2 Tabaquismo:	16
2.1.2.3 Dieta	16
2.1.2.4 Medicamentos:	16
2.1.2.5 Estrato socioeconómico	17
2.1.2.6 Edad	17
2.1.2.7 Enfermedad periodontal	17
2.1.3 FISIOPATOLOGIA	18
2.1.4 CLÍNICA	20
2.1.5 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	21
2.1.5.1 Sistema Hematológico	21
2.1.5.2 Manifestaciones Dermatológicas	22
2.1.5.3 Síndrome de Sjögren	22
2.1.5.4 Compromiso Pulmonar	22
2.1.5.5 Compromiso Cardiovascular	23
2.1.6 DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA Y MUY TEMPRANA	24
2.1.7 DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE	25
2.1.8 TRATAMIENTO	27
2.1.9 SEGUIMIENTO	29
2.1.10 REMISIÓN	31
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	34
4.1 OBJETIVO GENERAL	34

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	34
5. METODOLOGÍA	35
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	35
5.2 TIPO DE ESTUDIO	35
5.3 POBLACIÓN	35
5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	36
5.4 DISEÑO MUESTRAL	36
5.5 DESCRIPCION DE LAS VARIABLES	37
5.5.1 DIAGRAMA DE VARIABLES	37
5.5.2 TABLA DE VARIABLES	38
5.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	42
5.6.1 FUENTE DE INFORMACIÓN	42
5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION	43
5.6.3 PROCESO DE OBTENCION DE LA INFORMACION	43
5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	43
5.8.1 SESGOS DE SELECCIÓN	43
5.8.2 SESGO DE POBLACION	44
5.8.3 SESGO DE INFORMACION	44
5.9 TECNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACION	44
5.12 PLAN DE DIVULGACION DE LOS RESULTADOS	45
6. CONSIDERACIONES ETICAS	46
7. RESULTADOS	47
8. DISCUSION	54
9. CONCLUSIONES	58
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
11. ANEXOS	63

## RESUMEN

**Introducción:** la artritis reumatoide es una enfermedad crónica degenerativa que produce discapacidad generando altos costos para el sistema de salud; sin embargo, cuando se logra su diagnóstico temprano y se inicia el tratamiento de forma oportuna, supone una mejoría en su pronóstico, logrando en el mejor de los casos la remisión o en su defecto la disminución de discapacidad a largo plazo.

**Objetivo:** Determinar qué factores (clínicos, paraclínicos y sociodemográficos) estuvieron asociados a la remisión de la artritis reumatoide temprana en una cohorte de pacientes atendidos en un centro de reumatología en la ciudad Bogotá, Colombia.

**Metodología:** El presente es un estudio de prevalencia analítica, en el cual se tomaron datos a partir de una cohorte de pacientes de un centro de reumatología en la ciudad de Bogotá, y por medio de análisis estadísticos se pudo establecer la relación de las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes con artritis reumatoide temprana que determinaron la evolución de la enfermedad y asociaron a su remisión.

**Resultados:** Fueron reclutados 181 pacientes, posterior a la aplicación de los criterios de selección se obtuvo una muestra de 101 pacientes entre 18 y 91 años de edad, (mediana 49,5 años)-, la duración promedio de los síntomas fue de 4 meses. Se logró establecer relación entre anticuerpos citrulinados y la remisión de la enfermedad, sin que esta asociación tuviera una significancia estadística. Con el resto de las variables del estudio no se logró establecer asociación alguna.

**Discusión:** En esta muestra la presencia de anticuerpos anticitrulina disminuye la posibilidad de remisión de la artritis reumatoide temprana, sin embargo, esta conclusión carece de significancia estadística probablemente explicada debida a una población cautiva.

**Palabras clave:** “Artritis reumatoide temprana”[DeCS], “Artritis reumatoide muy temprana”[DeCS], “Diagnóstico temprano”[DeCS], “Factores asociados a remisión”[DeCS], “Evolución Clínica”[DeCS], “Progresión”[DeCS], “Remisión”[DeCS].

## **ABSTRACT**

**Introduction:** rheumatoid arthritis is a chronic degenerative disease that produces disability, generating high costs for the health system; However, when its early diagnosis is achieved and treatment is started in a timely manner, it implies an improvement in its prognosis, achieving remission in the best of cases or, minimizing long-term disability.

**Objective:** To determine which factors (clinical, paraclinical, and sociodemographic) were associated with the remission of early rheumatoid arthritis in a cohort of patients treated at a rheumatology center in the city of Bogotá, Colombia.

**Methodology:** This is an analytical prevalence study, where the relationship of the sociodemographic, clinical and paraclinical characteristics of patients with early rheumatoid arthritis that determined the evolution of the disease and associated with its remission was established.

**Results:** 181 patients were recruited who after applying the inclusion and exclusion criteria were reduced to 101, covering an age group between 18 and 91 years with a median of 49.5 years, with a mean duration of symptoms of 4 months. A relationship between citrullinated antibodies and disease remission was established. With the rest of the study variables, no association could be established.

**Discussion:** By means of the following work, it is possible to establish the association of anti-citrulline antibodies and remission of the disease, showing that the presence of them reduces the possibility of disease remission, however, this conclusion lacks statistical significance probably explained due to a captive population.

### **Key words:**

"Remission Induction"[MeSH], "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH], "Early Diagnosis"[MeSH],

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, inflamatoria, sistémica en la que está implicada la generación de auto-anticuerpos y cuyo compromiso genera predominantemente una poliartritis erosiva(1,2).

Aun cuando la prevalencia de ésta patología no está del todo documentada por la falta de estudios, en países de occidente, se estima entre 0,5-1% en individuos blancos y para el caso particular de la población hispana se estima una tasa prevalencia de 1,02 mujeres por 100.000 habitantes (1). Para Colombia según datos aportados por el Fondo Colombiano de alto costo, en su informe *Situación de la artritis reumatoide en Colombia*, se contaron 79.119 casos para el año 2018 con un aumento en la prevalencia estimándose en alrededor del 0,23% y en el que se registró un aumento del 9,2% con respecto al año inmediatamente anterior, en el que se contaron 4.738 casos nuevos (3).

Los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide presentan un aumento en la mortalidad comparado con la población general, que para algunos autores pueden variar entre 0,87 a 3 (4) inclusive algunos autores describen una reducción en la expectativa de vida de 8 años menos en hombres y 9 años en mujeres (5).

Según las guías del colegio americano de reumatología, se define como artritis reumatoide temprana como “Artritis reumatoide con duración de enfermedad o síntomas de menos de 6 meses, en donde la duración, denota el periodo de tiempo en el que el paciente tuvo síntomas y/o enfermedad y no la duración desde su diagnóstico”(6) pero para efectos de ésta investigación, nos permitimos adoptar la iniciativa propuesta por *Smolen et al.* (7) al proponer como artritis reumatoide temprana aquellos pacientes con las mismas características descritas por el *Colegio*

*Americano de Reumatología*, pero cambiando el periodo, de menor de 6 meses a un periodo de menos de 1 año, que tendrá como objeto facilitar en cierto grado el reclutamiento de pacientes, así como la caracterización de la población, y se tomará como definición de artritis reumatoide muy temprana aquella con periodo menor a 3 meses(8).

Hasta el momento no se tiene registro para la población colombiana sobre cuales factores de riesgo están asociados a la remisión y, en consecuencia, tampoco hay ningún trabajo que describa la fuerza de la asociación del factor de riesgo con el evento remisión.

## 1.2 JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La artritis reumatoide al ser una patología que supone un gran impacto en la población, al generar deformidad de las articulaciones, es perentorio, determinar qué factores están asociados a la progresión de la enfermedad y si el control de éstos de una manera temprana supone una disminución de la morbilidad, dado que hasta ahora no han habido trabajos que describan y/o determinen con qué grado de evidencia el control de dichos factores supone una mejoría en el desarrollo de la enfermedad y en qué grado confieren.

En Colombia la incidencia para el año 2017 se calculó en 10,09 por cada 100.000 habitantes, evidenciándose un aumentando para el 2018, año en el que se registró un acrecimiento de la incidencia, estableciéndose en 13,78 por cada 100.000 habitantes (3)..

En cuanto al control y seguimiento de la enfermedad, se presenta una preocupante ausencia de datos, ya que el 38.373 (48,5%), no lo registran; de otro lado 7511 (9,5%) tienen actividad baja, 8487 (10,7%) tienen actividad moderada, 2.489 (3,1%) actividad alta y 22.339 (28,2%) muestran remisión(3).

Es por ello por lo que éste trabajo pretende identificar los factores que contribuyen a la remisión de la enfermedad, utilizando modelos estadísticos que permitan medir la fuerza de asociación para cada una de las variables a estudiar: clínicas, paraclínicas y sociodemográficas.

La artritis reumatoide representa una carga económica para el sistema de salud al generar deformidad de las articulaciones que conduce a la limitación de las actividades rutinarias de los pacientes y genera restricciones tanto en el ámbito personal como laboral, generando incapacidades en al menos 1563 pacientes, lo que implica costos por 1.750.804.128 COP y un valor promedio de 1.120.156 COP por persona(3); en cuanto a las hospitalizaciones, se estima que al menos 82,8% de los pacientes con éste diagnóstico requieren 1 evento de hospitalización por año, el 12,6% 2 eventos, el 2,5% 3 eventos por año y el valor porcentual restante requiriendo 4 o más hospitalizaciones al año(3). De otro lado si se toma el total de eventos hospitalarios equivalente a 826 casos, el 49,15% corresponden a pacientes entre edades de 18 a 59 años, lo cual denota que al menos 50% de las hospitalizaciones se dan en personas en edad productiva(3). Es por tanto perentorio, determinar qué factores están asociados a la progresión de la enfermedad. Trabajos previamente realizados, por *Martire et al (2015)*. en Argentina mencionan la negatividad en PCR y VSG, clinimetría DAS 28 baja, ausencia de erosiones, género masculino y ausencia de compromiso de grandes articulaciones como factores asociados a la remisión de la enfermedad; sin embargo, dicho análisis no se ha realizado en nuestra población, lo cual supone un ámbito interesante a desarrollar, y aportará de forma significativa a la implementación de medidas encaminadas a aumentar el porcentaje de remisión en nuestra población y así indicará el trazo de directrices orientadas a la mitigación de las secuelas altamente incapacitantes de ésta patología.

### 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué factores se asociaron a la remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide temprana de un centro de reumatología en Bogotá, Colombia desde 2017 al 2020?

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, inflamatoria, sistémica en la que está implicada la generación de auto-anticuerpos y cuyo compromiso genera predominantemente una poliartritis erosiva(9)

#### 2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

La artritis reumatoide es una enfermedad que induce limitación en los años de vida saludable, produciendo limitaciones para la actividad laboral y restringiendo las actividades normales para la vida diaria, sin embargo, no obstante mortalidad atribuida a la artritis reumatoide ha disminuido globalmente (10).

La incidencia y prevalencia de la artritis reumatoide no es comparable a través de los estudios dada la variación en el número de criterios para la clasificación de ésta entidad (9). Aun así, se muestra unas mayores tasas en el norte de Europa y Norte América con respecto al sur de Europa. La incidencia media es de 29 casos por 100.000 habitantes estableciéndose un rango entre 24-36 en el norte de Europa y en el orden de 38 por 100.000 habitantes en Norte américa en comparación con el Sur de Europa, en donde se establece una incidencia de 16.5 por 100.000 habitantes (9).

En Colombia la incidencia para el año 2017 se calculó en 10,09 por cada 100.000 habitantes, evidenciándose un aumentando para el 2018, año en el que se registró un crecimiento de la incidencia, estableciéndose en 13,78 por cada 100.000 habitantes para un total de 79.119 casos para dicho año, siendo la razón hombre - mujer de 1:5 (3). En cuanto a la afectación por grupo etario, resultan más afectadas

las personas entre los 55 a 65 años, siendo más frecuente para las mujeres entre los 55 a 59; en cuanto a los hombres difiere por escaso margen en la afectación del género femenino, siendo por sólo 54 casos más frecuente en el quinquenio comprendido entre los 60 a 64 años (3).

Se estima que los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en el 61,1% de los casos son atendidos por un especialista reumatólogo, evidenciando una disminución con respecto al año 2017 en donde la valoración de éstos pacientes por parte del especialista en reumatología se encontraba en el orden del 65,9%. El médico general resulta ser el segundo en frecuencia de valoración de ésta patología, inclusive más que el médico internista, ya que valoran el 26,7% de los pacientes, seguido por el internista quien valora el 4,5% de los casos(3)

## 2.1.2 FACTORES DE RIESGO

### 2.1.2.1 Factores genéticos:

Hace más de 30 años se involucra a los factores genéticos con el desarrollo de artritis reumatoide, de hecho, se estima que una persona tiene 2-10 veces más riesgo de desarrollar artritis reumatoide si comparte éste diagnóstico con un familiar de primer grado de consanguinidad; algunos autores postulan una penetrancia que oscila entre un 40 y 50%(11), aun cuando otros autores lo establecen con un 10% más (12).

Se ha logrado establecer una asociación de larga data con el antígeno leucocitario humano o HLA por sus siglas en inglés (*Human Leukocyte Antigen*) (11) específicamente con el gen HLA DRB-1 que codifica la molécula de la cadena  $\beta$  del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC por sus siglas en inglés (*Major Histocompatibility Complex*) explicada por una variación alélica del gen HLA-DRB-1 y se estima que al menos 13% del riesgo de desarrollar artritis reumatoide está en éste *locus* (11)

Algunos otros genes han sido estudiados como el NF- $\kappa$ B asociado en la regulación inmune y algunos genes implicados en la diferenciación, la activación y la estimulación de linfocitos T, como el antígeno citotóxico de linfocitos tipo 4 o CTLA4 por sus siglas en inglés (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) y la proteína tirosin fosfatasa no receptora tipo 22 o (*Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*) (13).

#### 2.1.2.2 Tabaquismo:

Definitivamente el tabaquismo es el factor de riesgo modificable mejor estudiado y el que mayor asociación presenta con el desarrollo ulterior de artritis reumatoide, especialmente en hombres (14), asociación que asimismo presentó una clara asociación dosis dependiente, en el que el riesgo se eleva con dosis de 10 paquetes año y se hace más evidente con 11-20 paquete año con un RR de 1,35 [1,04-1,74] y estima que al tabaquismo se le puede atribuir entre el 18 y el 25% de los casos de artritis reumatoide, así como supone un periodo de latencia amplio, de por lo menos de 20 años, para que el riesgo sea equiparable a los no fumadores (14).

#### 2.1.2.3 Dieta

El consumo de omega-3 reduce el riesgo de padecer artritis reumatoide (15) y contribuye a mejorar los síntomas, así como en pacientes con artritis reumatoide establecida, reduce los síntomas (15). Las sodas azucaradas en porciones diarias se asocian un 63% al desarrollo de artritis reumatoide seropositiva en comparación a pacientes que no la consumen o que consumen sodas bajas en azúcar (16)

#### 2.1.2.4 Medicamentos:

Estudios realizados en pacientes con dislipidemia en los que el uso de estatinas se hace frecuente, han concluido una disminución en el diagnóstico de artritis reumatoide (17).

#### 2.1.2.5 Estrato socioeconómico

Un estrato socioeconómico bajo, está ligado a una baja educación formal que condiciona una mayor morbilidad y mortalidad en la artritis reumatoide (18,19), quizá explicado por el menor acceso a la salud que tiene ésta tipo población; asimismo, pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en población deprimida, muestran una menor mejoría en síntomas que sus contrapartes, probablemente explicado por la menor adherencia al manejo farmacológico (19).

#### 2.1.2.6 Edad

Se considera Artritis reumatoide de comienzo tardío, cuando dicha enfermedad se presenta en mayores de 60 años y aquella que se presenta en menores de 60 años es conocida como artritis reumatoide de comienzo juvenil y es precisamente ésta población la que tiene mayor probabilidad de remisión de la enfermedad, mientras que sus contrapartes tienden a presentar una enfermedad más activa y más incapacitante (19)

#### 2.1.2.7 Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal afecta cerca de 300 millones de personas en el mundo (20). Esta enfermedad se ha asociado, al desarrollo de artritis reumatoide, de hecho algunos autores como Zijian Cheng *et al.* afirman que inclusive comparten algunas similitudes patogénicas, como la respuesta inmune, como por ejemplo a activación de la cascada inflamatoria de linfocitos T mediante la expresión de NFκB, elevación de IL 17 que recluta y perpetúa la respuesta inflamatoria que da paso a la destrucción del tejido en el lecho de periodontal (enfermedad periodontal) / articular (artritis reumatoide) y la convergencia del tabaquismo en ambas como un factor de riesgo (20); de hecho, pacientes con enfermedad periodontal que eventualmente desarrollan artritis reumatoide, mostraron niveles de actividad mayor e inclusive

estuvieron más propensos a recibir metotrexate HR 2,68 IC 95% [1,11-6,50]  $p=0,03$ , comparados con aquellos sin enfermedad periodontal (20,21).

### 2.1.3 FISIOPATOLOGIA

Algunos de los autores concuerdan en que la expresión de la enfermedad se debe a la pérdida de la tolerancia inmunológica, sin que se haya podido del todo dilucidar el factor desencadenante y proponen como evento detonante la conjunción de múltiples factores a saber: Biológicos (genéticos), infecciosos (virus de Epstein Barr y el Parvovirus B19), género y por ende hormonales (esto explicaría la mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad en mujeres), así como dietarios y ambientales (cigarrillo, el más estudiado, entre otros), (9,11–13), éste último soportando teóricamente la sinergia que existe con algunos de éstos factores al haberse concluido que personas expuestas al cigarrillo generan mayores índices de citrulinación en el parénquima pulmonar que aquellas personas que no fuman, por lo que se postula que una interacción a largo plazo con el cigarrillo podría desencadenar la eventual expresión de la enfermedad (11,22)

La pérdida de dicha tolerancia inmunológica se ve reflejada en la aparición de autoanticuerpos como el Factor Reumatoide (FR) o RF por sus siglas en inglés (Rheumatoid Factor) y Anticuerpos séricos contra péptidos citrulinados (AcSPC) o ACPA por sus siglas en inglés (*anti-citrullinated protein antibody*) años atrás del debut de la enfermedad (22), sin embargo, éstos anticuerpos no están presentes exclusivamente en ésta enfermedad, sin embargo la presencia de estos anticuerpos, confieren peor pronóstico (13).

Después de la pérdida de la tolerancia inmunológica se presenta la activación del sistema inmune, que en primera medida genera la identificación de antígenos por la célula presentadora de antígenos (CPA) o APC por sus siglas en inglés (*Antigen Presenting Cells*) de tipo célula dentrítica o marcófago, que por medio del CMH II

expone epítopes al linfocito T CD4 (LT-CD4), éste por su parte, tiene muchas funciones dentro de las que se establecen:

1. Activa a más LT-CD4 y a Linfocitos T CD17 (LT-CD17) (11).
2. Activación de Linfocitos B (LB) que desencadena en la producción de anticuerpos tipo FR (Ig G) y ACPA (11)
3. Activación fibroblastos y macrófagos que, como consecuencia, generan expresión de moléculas proinflamatorias como el Factor de necrosis tumoral alfa o TNF-  $\alpha$  por sus siglas en inglés (*Tumoral Necrosis Factor- $\alpha$* ), que está claramente implicado como factor quimiotáxico, así como también está asociado como factor que media en la resorción ósea. Por otro lado induce producción de interleucina 1 (IL-1) implicada en la activación de macrófagos (11).
4. La activación de LT-CD17 produce Interleucina 17 (IL-17) implicada en la destrucción y en la inflamación de la articulación, así como en la destrucción del cartílago y la erosión ósea (11,13). Ésta célula también provee Interleucina 6 (IL-6), que activa osteoclastos implicados en la resorción ósea y diferenciación de más linfocitos B (LB) a plasmocitos y de neutrófilos (13).
5. La activación de neutrófilos trae consigo la liberación de radicales de oxígeno que generan daño tisular en las articulaciones que deriva en la degradación de ácido hialurónico y activación de citoquinas que generan retroalimentación positiva para la perpetuación de la inflamación (23).

Todos estos eventos repercuten en que se produzcan y se perpetúen las circunstancias proinflamatorias que generan el daño articular, y desencadenan el dolor y la deformidad en las articulaciones.

#### 2.1.4 CLÍNICA

La forma más común de inicio de la enfermedad es de manera gradual e insidiosa que abarca no menos del 50% de los casos totales de presentación, sin embargo, también puede manifestarse de forma aguda en el que se encuentran aproximadamente 10-25% de los casos y asimismo existe un tipo de presentación subaguda que cuenta con el porcentaje restante (9).

Los síntomas más tempranos suelen ser la pérdida de peso y la fatiga que en ocasiones pueden opacar la sintomatología articular, asimismo las manifestaciones articulares pueden estar en el orden del 40% y la incidencia de manifestaciones articulares severas, dentro de las que se cuentan el Síndrome de Felty (Artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia), escleritis, epiescleritis, glomerulonefritis, pleuritis, vasculitis, pericarditis, ascienden a 1 por cada 100 personas con diagnóstico de artritis reumatoide (9).

Clásicamente debuta con la afectación articular, que puede ser monoarticular, oligoarticular (menor o igual a 4 articulaciones comprometidas) o poliarticular (mayor de 4 articulaciones comprometidas), predominantemente de miembros superiores, principalmente las articulaciones metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales, de distribución simétrica y de dolencia predominantemente matinal, que cede posteriormente con las actividades de la vida diaria (11), así como fiebre, pérdida de peso, fatiga, malestar general (11).

La afectación de las articulaciones conlleva en la inmensa mayoría de los casos deformaciones articulares; tal es el caso de la afectación del grupo articular mano-muñeca en la que la afectación de las metacarpofalángicas (MCF) está asociada a la desviación, secundaria al estado inflamatorio de las articulaciones y afectación del músculo o el tendón *extensor carpi ulnaris* que ocasiona una “desviación radial de la muñeca y una rotación de los huesos del carpo, la línea proximal en dirección

ulnar y la línea distal en dirección radial, subsecuentemente, la desviación ulnar de las articulaciones metacarpofalángicas y la subluxación palmar, pueden servir como un mecanismo compensatorio para mantener los tendones de los dedos en línea normal con el radio” (24), esto supone una deformidad en cuello de ganso o también llamada en zigzag (24).

La constante inflamación de las articulaciones supone una agresión enzimática al componente articular que puede expandirse a ligamentos y tendones, en cuyo caso resultan en la subluxación articular y erosiones (24) lo que supone una atrofia muscular y pérdida arcos de movimiento, explicando de ésta forma la limitación (9)

#### 2.1.5 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

La presencia de afectaciones sistémicas ha sido un factor asociado a mortalidad, en pacientes diagnosticados con AR, elevando el riesgo de muerte en ésta población hasta 5 veces más, comparado con pacientes sin afectaciones extraarticulares. Factores como la presencia de FR, AcSPC, genes HLA-DRB1\*4 y el hábito tabáquico predisponen a manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

##### 2.1.5.1 Sistema Hematológico

La anemia en el contexto de AR pareciera explicarse desde una óptica multifactorial, en donde intervienen mecanismos como el aumento de la fagocitosis en el bazo, inclusive a nivel sinovial explicada por la presencia de factores proinflamatorios, así como el déficit de hierro, secundario a la baja absorción a nivel intestinal, generando una disminución la transferrina, a causa de la elevación de la hepcidina, que se explica por la generación de factores proinflamatorios (25). Por otra parte, la disminución en la producción de Eritropoyetina (EPO), está asociada a la secreción de mediadores inflamatorios como el Interferón  $\gamma$ , IL-1 y el Factor de necrosis

tumoral, que no sólo actúan en la disminución en su producción, sino que a su vez, perturban el efecto de la EPO circulante (25).

#### 2.1.5.2 Manifestaciones Dermatológicas

Los nódulos subcutáneos se cuentan como una de las principales manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide (9), algunos autores los reportan entre un 30 y hasta un 40% de los pacientes con artritis reumatoide (11); la manifestación clínica temprana de dichos nódulos supone manifestaciones extraarticulares más severas (9). Se desarrollan en zonas de presión, dentro de las que se incluyen articulaciones de los dedos, prominencias sacras y del isquión, así como en codos y en región la occipital. El comportamiento de éstas lesiones puede mejorar cuando la enfermedad se controla, pero paradójicamente empeora con el manejo de metotrexate (9).

#### 2.1.5.3 Síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren o exocrinopatía autoinmune, genera queratoconjuntivitis seca, xerostomía que se puede presentar hasta en un 17% de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Los pacientes con ésta manifestación presentan disminución de la sudoración y disminución en la producción de lágrimas (24).

#### 2.1.5.4 Compromiso Pulmonar

El compromiso pulmonar en paciente con AR, es relativamente frecuente, algunos autores fijan ésta afectación en alrededor de 5-10% de los pacientes con AR (26), sin embargo algunos autores reportan en las autopsias que el compromiso a nivel pleural puede llegar a ser hasta de un 50% de los pacientes (9), lo que quiere decir que dicha afectación es usualmente subdiagnosticada. El compromiso pulmonar es una de las principales causas de mortalidad. Se han identificado factores asociados

al compromiso pulmonar, dentro de los que se encuentran el hábito tabáquico, FR y AcSPC y el ser hombre.

La presentación pulmonar puede ser desde la afectación parenquimatosa, en donde la presencia de nódulos de predominio periférico varía desde menos de 1 cm hasta 8 cm en los que eventualmente pueden provocar complicaciones tales como neumotórax, fístulas bronco-pleurales, derrame pleural, hemoptisis y facilitar procesos de infección (9), hasta compromiso intersticial, en donde la afectación por neumonitis y fibrosis se convierte en la forma más prevalente y que reviste mayor gravedad, lo que supone en promedio una reducción de los años de vida en aproximadamente 7 años, sin embargo, el curso de la afectación intersticial se presenta comúnmente como un compromiso leve, siendo la presentación rápidamente progresiva, la forma que afecta sólo a una minoría de los pacientes (24).

Por último, es necesario anotar que la afectación pulmonar en los pacientes con AR también está asociada con la aparición ulterior de cáncer, generando un riesgo que va desde 1,5 hasta 3,5 más veces, con respecto a la población general (24).

#### 2.1.5.5 Compromiso Cardiovascular

La afectación de éste sistema supone el compromiso por miocarditis, afectación valvular, arritmias, pericarditis, y eventos isquémicos cardiacos que en general se asocia a un pronóstico ominoso.

La pericarditis es otra de las manifestaciones extraarticulares con mayor prevalencia en la población afecta con AR, llegando a comprometer cerca del 2.6% (9), siendo sintomático sólo entre el 1-4% de los pacientes (26), sin embargo, en estudios postmortem puede encontrarse hasta en el 50% de los pacientes (24). La afectación cardiaca se convierte en un riesgo para sufrir derrame pericárdico elevándolo en

alrededor 10 veces con respecto a la población en general, siendo éste derrame de características de exudado con niveles altos en proteínas (9).

La miocarditis puede manifestarse como una entidad intersticial o una enfermedad granulomatosa a la que se le atribuye el bloqueo auriculoventricular, afección que es inusual, sin embargo la literatura ha descrito bloqueos auriculoventriculares completos; éste evento ha sido descrito en pacientes con pobre control de la enfermedad, lo que supone un proceso inflamatorio constante y por tiempos prolongados desatando el riesgo de amiloidosis y con ello una cardiomiopatía con los trastornos en la conducción eléctrica cardíaca (24).

Se estima que en general la tasa estandarizada de mortalidad en los pacientes con AR, de causa cardíaca se encuentra entre 1,3 a 3 atribuida principalmente a la coronariopatía secundaria a aterosclerosis (27), convirtiendo a la artritis reumatoide en un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria (9).

#### 2.1.6 DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA Y MUY TEMPRANA

El Colegio Americano de Reumatología define artritis reumatoide temprana como “Artritis reumatoide con duración de enfermedad o síntomas de menos de 6 meses, en donde la duración, denota el periodo de tiempo en el que el paciente tuvo síntomas y/o enfermedad y no la duración desde su diagnóstico” (6), sin embargo, aún hoy no ha habido una estandarización en el concepto de artritis reumatoide muy temprana. Algunos autores proponen un intervalo de tiempo menor a 3 meses (12 semanas) (28), intervalo que obedece a resultados clínicos positivos obtenidos de larga data que se remontan a la década del setenta, época por la que *Jacoby et al* realizaron un trabajo en el que se compararon los resultados en pacientes con artritis reumatoide muy temprana, tomando un tiempo de síntomas menor de 3 meses Vs pacientes con síntomas mayores a 3 meses, y concluyeron que el primer

grupo obtenía mejores resultados (29). De ahí en adelante ha habido una importante construcción de conocimiento en torno al diagnóstico temprano, sin que haya sido posible la definición del concepto *Artritis reumatoide muy temprana*, generando una variabilidad conceptual que permiten a autores definirla entre rangos que van desde 6 semanas hasta los 3 meses (8).

### 2.1.7 DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE

El “órgano blanco” que ataca ésta enfermedad es el sistema articular principalmente las articulaciones diartrodiales por lo que debe sospecharse siempre en pacientes que consulten por dolor e inflamación articular. Las articulaciones principalmente afectadas son las pequeñas como las de las manos y los pies, pero también puede presentarse en articulaciones grandes tales como hombros y rodillas. Su diagnóstico es principalmente clínico teniendo en cuenta los antecedentes personales del paciente junto con otros síntomas como la rigidez matinal, con apoyo de pruebas de laboratorio e imágenes para su confirmación ya que no existen criterios para su diagnóstico (30,31).

Según las guías de artritis reumatoide de la sociedad europea de reumatología (EULAR) , para establecer el diagnóstico y pronóstico se deben tener en cuenta dentro de los paraclínicos: los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), los autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR), los anticuerpos anti-citrulina (ANTI CCP) y finalmente imágenes como radiografía de manos, ultrasonografía de articulaciones afectadas o resonancia magnética nuclear (31).

En 2010 fueron publicados en conjunto por la asociación americana de reumatólogo (ACR) y EULAR unos nuevos criterios clasificatorios para AR en donde a diferencia de los criterios previos de 1987, éstos se enfocan más en las características de las etapas tempranas de la enfermedad, ya que los criterios de 1987 tratan de artritis

reumatoide ya establecida y con manifestaciones extra-articulares que hablan de etapas avanzadas de la enfermedad (32).

En la **tabla # 1** se pueden observar los criterios clasificatorios con una sensibilidad del 82% y especificidad del 61%(30) que pretenden identificar pacientes principalmente para estudios clínicos, sin embargo, también son usados como ayuda diagnóstica ya que los pacientes no tienen que cumplir con todos sus criterios para tener la enfermedad, por ejemplo, en etapas tempranas estos pueden cursar con sólo 1 articulación inflamada (33).

Para cumplir estos criterios los pacientes deben tener 6 o más puntos de 10. Se tiene en cuenta la serología en donde su máximo puntaje es igual a 3 puntos con RA test y anti CCP positivos, duración de los síntomas con más de seis semanas 1 punto, reactantes de fase aguda con títulos elevados (3 veces más del valor de referencia) positivos 1 punto y finalmente la clínica en donde las articulaciones pequeñas son las que más suman puntos (30).

**Tabla # 1:** criterios de clasificación de artritis reumatoide según EULAR 2010.

<b>Clasificación</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Distribución articular (0-5 puntos)</b>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (sin contar articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (sin contar articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones incluyendo (>= 1 pequeña)	5
<b>Serología (0-3 puntos)</b>	
Factor reumatoide y anticuerpos anti citrulina negativos	0
Niveles bajos positivos de factor reumatoide o niveles bajos positivo de anticuerpos anti-citrulina	2
Niveles positivos altos de FR o Niveles positivos altos de Anti-CCP	3
<b>Duración de los síntomas, semanas. (0-1 puntos)</b>	
menos de 6 semanas	0
mas de 6 semanas	1
<b>Reactantes de fase aguda (0-1 puntos)</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG positivos	1

Construcción propia de datos obtenidos de: 1. Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). *Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis*. *JAMA*, 320(13), 1360.doi:10.1001/jama.2018.13103

### 2.1.8 TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno de esta enfermedad puede disminuir la progresión y el daño articular hasta en un 90% de los pacientes (30) y debe ir encaminado a controlar la alteración de la respuesta inmunológica que lleva a la inflamación articular o sinovitis para así prevenir la destrucción articular progresiva y la discapacidad secundaria que se produce. Existen diferentes alternativas de tratamiento según las indicaciones para cada paciente dependiendo del grado de actividad de la enfermedad y del criterio del especialista. El objetivo de estos tratamientos es lograr la remisión completa de la enfermedad, tentativamente en los primeros 6 meses desde su inicio (30).

Los principales tratamientos farmacológicos son los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). En el año 2010, la asociación europea

de reumatología (EULAR) presentó unas recomendaciones basadas en las guías previas del 2007 para el manejo de artritis reumatoide en donde se tienen en cuenta FARME tanto sintéticos como biológicos (33).

Los FARME sintéticos usados desde hace más de 50 años, ayudan a controlar síntomas, evitar progresión, daño articular y mejorar funcionalidad. A este grupo pertenecen medicamentos que actúan de manera directa en las moléculas de la cascada de inflamatoria y otros que no son específicos. Dentro de los no específicos se cuentan el metotrexate y antimaláricos como la sulfazalacina, leflunomida e hidroxicloroquina y dentro de los específicos está el tofacitinib, un inhibidor de la enzima *jack quinasa* que ayuda a modificar de forma intracelular la respuesta inflamatoria (30).

Los FARME biológicos, conocidos como *anticuerpos monoclonales*, son usados de acuerdo con el estado de salud del paciente, cuando no hay respuesta a las primeras líneas de manejo con FARME sintéticos y en la combinación de estos. Dentro de los biológicos están a los inhibidores del FNT (factor de necrosis tumoral) como etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, y certolizumab; los inhibidores de interleuquina 6 como el tocilizumab; el inhibidor de CD 20 como rituximab e inhibidor de CD 80/86 como abatacept, entre otros (30).

Los AINES y glucocorticoides son utilizados para controlar sintomatología pero no sirven para modificar la actividad de la enfermedad. Son de mucha ayuda en momento de crisis y exacerbación de los síntomas pero dado el alto índice de efectos adversos y complicaciones secundarias reportados, sólo son usados por cortos periodos de tiempo (3 a 4 meses) (30).

Además de la terapia farmacológica es importante tener en cuenta terapia no farmacológica como cambios en el estilo de vida como en la alimentación, terapia física y ocupacional y manejo de comorbilidades (33).

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento de artritis temprana enunciadas en la actualización del año 2016 del EULAR, recomiendan iniciar DMARD dentro de los primeros 3 meses en pacientes con alto riesgo de presentar artritis reumatoide, así no cumplan con todos los criterios diagnósticos (33). El metotrexate sigue siendo la primera línea de tratamiento, siempre y cuando no se encuentre contraindicado por alguna circunstancia especial del paciente (33). Recomendán también usar dosis mínimas de AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y dado los efectos adversos frecuentes de los glucocorticoides recomiendan usarlos a dosis bajas por cortos periodos de tiempo (33).

Como ya se mencionó, éstas recomendaciones van dirigidas al inicio temprano del tratamiento, realizando controles mensuales y empleando tratamiento escalonado en combinación de medicamentos según las guías hasta lograr la remisión o la bajar actividad de la enfermedad, para prevenir la morbi-mortalidad asociada.

#### 2.1.9 SEGUIMIENTO

El seguimiento a estos pacientes debe ser estricto y se recomienda hacerlo de manera mensual durante los primeros tres meses desde el inicio del tratamiento y posteriormente valoración trimestral para evaluar actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento; de esta forma se puede realizar de manera oportuna modificaciones en manejo para lograr dentro de los primeros 12 meses el control o remisión de la enfermedad (33,34).

Para realizar el seguimiento y evaluar actividad de la enfermedad se tienen en cuenta diferentes instrumentos objetivos validados de medición de actividad, sin embargo, hasta el momento no hay un consenso de cual se debería usar en la práctica clínica(30). Dentro de estas escalas están: DAS 28 (disease activity score

28) por sus siglas en inglés, CDAI (índice clínico de actividad de la enfermedad), SDAI (Índice clínico simplificado de la actividad de la enfermedad) entre otras.

Las anteriores escalas tienen en cuenta aspectos como el conteo articular de articulaciones dolorosas e inflamadas durante el examen físico realizado por el médico, la valoración subjetiva del dolor y valoración global del dolor durante la última semana, valoración global de la enfermedad por parte del examinador y finalmente reactantes de fase aguda como VSG y PCR. (30,33).

Dentro de los instrumentos más utilizados se encuentra el DAS 28, que se basa principalmente en el conteo de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas, los niveles de reactantes de fase aguda y la medición del paciente sobre su nivel de discapacidad secundario a la enfermedad usando una escala análoga visual de 100 en donde 0 es el mejor estado posible y 100 el peor. Los estados de respuesta según EULAR son de la siguiente manera según el puntaje obtenido: DAS28:  $\leq 2.6$  remisión;  $>2.6$  a  $\leq 3.2$  baja actividad de la enfermedad;  $>3.2$  a  $\leq 5.1$  moderada actividad de la enfermedad y  $> 5.1$  alta actividad de la enfermedad (35).

Esta escala mencionada tiene sus limitaciones ya que sólo tiene en cuenta 28 articulaciones y excluye las articulaciones del tobillo y pies, haciendo que esta escala modificada sea menos estricta que su original DAS, ya que con un valor DAS28  $<2,6$  el paciente puede presentar inflamación articular. Sin embargo es la más usada para investigación y durante la práctica clínica(36,37).

Otro de los instrumentos usados es el SDAI (Índice simplificado de la actividad de la enfermedad) que tiene en cuenta el mismo conteo articular sobre 28 articulaciones dolorosas e inflamadas, la valoración global subjetiva de estado de la actividad por el paciente y por el médico de 0 a 10 y el valor de PCR mg/dl. Al sumar éstas variables se tiene como punto de corte  $<3.3$  para hablar de remisión (38)

Otra de las escalas para evaluar actividad es el CDAI (versión simplificada de SDAI), es usada cuando no se cuenta con exámenes de laboratorio, siendo la última la más fácil de utilizar, ya que sólo se tiene en cuenta la suma de 4 variables, como el conteo articular y la valoración del estado de enfermedad en la última semana por el paciente y por el médico usando la misma escala análoga visual de 0 a 100. Se considera remisión cuando la puntuación resultante del cálculo es menor o igual a 2,8, baja actividad >2,8 hasta 10, actividad moderada >10 hasta 22 y actividad alta >22 (38,39)

#### 2.1.10 REMISIÓN

Siendo la remisión de la enfermedad uno de los principales objetivos terapéuticos, estos se deben definir de manera objetiva. Por lo que ACR/EULAR utiliza ciertos criterios que combinan distintas variables tanto clínicas como paraclínicas para que en conjunto den un resultado único y que sean fáciles de usar durante la práctica clínica, dentro de estas escalas se encuentran el DAS 28 y CDAI mencionadas anteriormente.

Se habla de remisión cuando hay ausencia de síntomas y signos de actividad de la enfermedad. Para hablar de remisión de la enfermedad según EULAR/ACR en el 2011 se tienen en cuenta criterios basados en un índice como SDAI < a 3.3 y criterios según definición categórica en donde se deben cumplir todos los criterios propuestos como : < de 1 articulación dolorosa, < 1 articulación inflamada, PCR < 1 mg/dl y una valoración de la actividad de la enfermedad por el paciente < o igual a 1 sobre 10 (33,40)

CDAI (versión simplificada de SDAI), es usada cuando no se cuenta con exámenes de laboratorio, siendo la última la más fácil de utilizar ya que sólo se tiene en cuenta la suma de 4 variables, como el conteo articular y la valoración del estado de enfermedad en la última semana por el paciente y por el médico usando la misma

escala análoga visual de 0 a 100. Se considera remisión cuando la puntuación resultante del cálculo es menor o igual a 2,8, baja actividad >2,8 hasta 10, actividad moderada >10 hasta 22 y actividad alta >22 (38,39).

ACR/EULAR se habla de remisión cuando hay ausencia de síntomas y signos de actividad de la enfermedad bien sea por la definición basada en ACR-EULAR o booleana en pacientes con artritis temprana (33). Sin embargo, para efecto de investigación y durante la práctica clínica se pueden tener en cuenta los diferentes instrumentos propuestos.

Al estado de remisión se han postulado varios factores de riesgo dentro de los que se cuentan género masculino OR 0,16 IC [0,03-0,79]  $p$  0,025, PCR negativo OR 4,35, IC [1,2-15,42]  $p$  0,023, ausencia de erosiones OR 4,34 IC [1,32-14,21]  $p$  0,015 y DAS-28 inicial menor a 3.2 OR 12,2 IC [3,65-41,17]  $p$  0,023(41).

### 3. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN: En la artritis reumatoide existen factores clínicos, paraclínicos y sociodemográficos implicados en la progresión, remisión y/o actividad de la enfermedad, por tanto y teniendo en cuenta ésta premisa nuestra hipótesis de trabajo es:

H<sub>0</sub>: No existe asociación entre los factores sociodemográficos, clínicos y paraclínicos en la remisión de la artritis reumatoide temprana

H<sub>A</sub>: Existe asociación entre los factores sociodemográficos, clínicos y paraclínicos en la remisión de la artritis reumatoide temprana

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar qué factores (clínicos, paraclínicos y sociodemográficos) estuvieron asociados a la remisión de la artritis reumatoide temprana en una cohorte de pacientes atendidos en un centro de reumatología en la ciudad Bogotá, Colombia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con artritis reumatoide temprana.
- Estimar la frecuencia de remisiones de la enfermedad en el seguimiento a un año de pacientes con artritis reumatoide temprana en la muestra seleccionada
- Determinar la asociación de las variables clínicas, paraclínicas y sociodemográficas implicadas en la remisión en pacientes con AR temprana
- Estimar en las variables con significancia estadística, la fuerza de asociación con la variable remisión.
- Identificar los diferentes factores predictores que se relacionan con la remisión de enfermedad en un periodo de un año.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo debido a que se aplicarán métodos estadísticos para estimar la evolución e identificar los diferentes factores que se asocian a la remisión de la enfermedad y su fuerza de asociación.

### 5.2 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es un estudio de prevalencia analítica para determinar la relación entre las características de los pacientes que influyen en la remisión de la artritis reumatoide temprana durante un seguimiento a un año.

### 5.3 POBLACIÓN

La población de referencia fueron los pacientes mayores de edad, nacidos en Colombia, con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron a la consulta ambulatoria de reumatología en Bogotá. La población objetivo, fueron aquellos que tuvieron diagnóstico de artritis reumatoide menor a un año desde inicio de los síntomas.

#### 5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes colombianos
- Mayores de 18 Años
- Diagnóstico de artritis reumatoide temprana (inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico menos de un año)
- Asistencia a mínimo 3 controles de reumatología en un año

### 5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

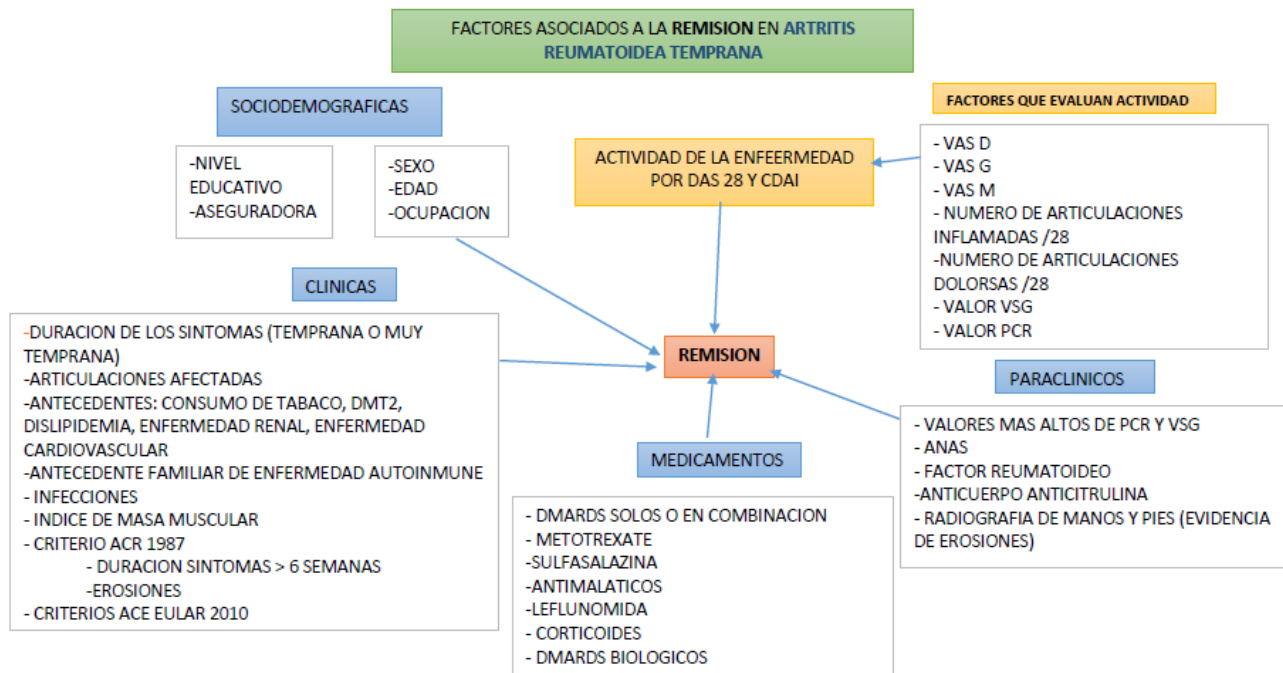
- Tener otra enfermedad autoinmune chaperona o que haya iniciado primero que la artritis reumatoide.

### 5.4 DISEÑO MUESTRAL

Fijando un nivel de significancia de 0.05 y una potencia de 0.8, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral y asimismo asumiendo que el grupo de pacientes que alcanza la remisión de acuerdo con la variable género, corresponde al 71,11% de los pacientes femeninos y que el porcentaje de mujeres que no remitieron fue de 90,91%, se determinó con un OR de 4,06 (41) que se precisan 114 personas en el grupo de expuestos y 27 en el grupo de los no expuestos. Con este tamaño de muestra se puede garantizar que se pueden detectar razones de disparidad de 4.06 (42).

## 5.5 DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

### 5.5.1 DIAGRAMA DE VARIABLES



## 5.5.2 TABLA DE VARIABLES

**Tabla # 2:** tabla de variables

<b>NOMBRE</b>	<b>ETIQUETA</b>	<b>VALORES</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>POSICION EN LA INVESTIGACION</b>
<b>SEX</b>	Género	0=hombre 1=mujer	Categórica (dicotómica)	Nominal	Independiente
<b>AGE_DX</b>	Edad en años al momento del diagnostico		Cuantitativa (continua)	Razón	Independiente
<b>RA_DUR_DX</b>	Duración de síntomas de artritis reumatoide en meses		Cuantitativa (continua)	Razón	Independiente
<b>TIEMPOAR</b>	Tiempo de duración entre comienzo de síntomas y diagnóstico, <3 meses= muy temprana, >3 meses y <12 meses=temprana	0=muy temprana, 1= temprana	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>EDUCLEVEL</b>	Años estudiados		cuantitativa (discreta)	razón	Independiente
<b>OCCUPATION</b>	Ocupación	1= manual exclusivo, 2= intelectual exclusivo, 3= mixto, 4= hogar, 5= desempleado, 6= retirado, 7= estudiante	categórica (politémica)	nominal	Independiente
<b>COMORBILIDADES GENERALES</b>	Diabetes, dislipidemia, periodontitis, depresión, fibromialgia, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, epilepsia,	0= sin comorbilidad 1= comorbilidad 2= 2 o más comorbilidades	Categórica politémica	nominal	independiente

	enfermedad ácido péptica, úlcera cutánea y anemia				
<b>COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES</b>	Hipertensión, accidente cerebrovascular, trombosis, infarto agudo de miocardio, enfermedad carotídea	0= no 1= si	dicotómica	nominal	independiente
<b>TOBACCO</b>	consumo de cigarrillo	0=nunca, 1=fumador, 2=exfumador	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>ANT_FAM</b>	antecedente familiar de artritis reumatoidea	0=no, 1= Si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>INFECTIOUS</b>	ha presentado alguna de las 7 infecciones: tuberculosis con ppd or quantiferon positivo ,hepatitis a, hepatitis b, hepatitis c, malaria, dengue, zika, chinkungunya, vih, parvovirus, lepra, sífilis, h.pylory, leishmaniasis etc	0= no, 1= si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>IMC</b>	índice de masa corporal		cuantitativa (discreta)	razón	Independiente
<b>IMC-ANALISIS</b>	índice de masa corporal. bajo peso < 18,49. normal: 18,5-24,9. sobrepeso 25-29,9-obesidad i 30-34,9. obesidad ii 35-39,9. obesidad iii >40	1= bajo peso , 2= normal, 3= obesidad i, 4= obesidad ii, 5= obesidad iii, sobrepeso=6	categórica (politémica)	ordinal	Independiente
<b>INVOLV_JOINT</b>	número de articulaciones		cuantitativa (discreta)	razón	Independiente

	con inflamación, edema articular en codos, muñecas, mcp, pip, rodilla, tobillo, mtp, clínica o evidencia de imagen (ultrasonografía o imagen por resonancia)				
<b>INF &gt;6 WEEKS</b>	inflamación persistente por 6 o más semanas, por al menos uno de los previos 7 (codo, muñeca, mcf, pip, rodilla, tobillo, mtp)	0= no, 1= si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>EROSIVE_INVOLVEMENT</b>	presencia de erosiones en manos o pies por radiografía	0= no, 1= si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>RM</b>	rigidez matinal	0 = sin rigidez; 1 = sec-30 min; 2 = 31-59 min; 3 => 59 min	categórica (politémica)	ordinal	Independiente
<b>RFTITER_NUM</b>	niveles séricos de factor reumatoide (valor mas alto)		cuantitativa (continua)	razón	Independiente
<b>RF</b>	factor reumatoideo	0= negativo, 1= positivo	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>ANTI-CCP_NUM</b>	niveles séricos de anticuerpo anti citrulina (valor más alto)		cuantitativa (continua)	razón	Independiente
<b>ANTI-CCP</b>	anticuerpo anti citrulina	0= negativo, 1= positivo	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>ANAS</b>	anticuerpos antinucleares	0= negativo, 1= positivo	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>IN_SJC#0</b>	número de articulaciones inflamadas en la primera consulta (#0) determinado por das 28	0 a 28	cuantitativa (discreta)	razón	Independiente

	(interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, hombros, codos, rodillas)				
<b>IN_TJC#0</b>	número de articulaciones dolorosas en la primera consulta (#0) determinado por DAS 28 (interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, hombros, codos, rodillas)	0 a 28	cuantitativa (discreta)	razón	Independiente
<b>DMARDS</b>	Recibe tratamiento modificador de la enfermedad	0= sin medicamento 1= Azatioprina 2= Cloroquina 3= Hicroxicloroquina 4= Sulfazalacina 5= Leflunomida	Categórico politómica	Nominal	Independiente
<b>DMARDS HISTÓRICO</b>	Recibió medicamento modificador de enfermedad	0= sin medicamento 1= Azatioprina 2= Cloroquina 3= Hidroxicloroquina 4= Sulfazalacina 5= Leflunomida	Categórico politómica	Nominal	Independiente
<b>MTX HISTÓRICO</b>	Recibió Metotrexate	0=no 1=si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>MTX</b>	Recibe metotrexate	0=no 1=si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>CORTICO</b>	tratamiento con corticoides (prednisolona, metilprednisolona, deflazacort)	0=no, 1=actual, 2=previo	categórica (politómica)	nominal	Independiente
<b>DMARDS COMBINADO</b>	uso combinado de 2 o más dmards	0=no 1=si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente

<b>HISTORICO DEMARSDOS COMBINADO</b>	usó combinado de 2 o más dmards	0=no 1=si	categórica (dicotómica)	nominal	Independiente
<b>BIOLOGICO</b>	uso de medicamento biologico (anti tnf, anti il6, etc)	0=no, 1=actual, 2=previo	categórica (politómica)	nominal	Independiente
<b>NOTA</b>					
la siguiente sección se hace para cada control para pacientes individuales, el tiempo no está establecido. el primer control de un paciente es diferentemente temporalmente con otro control de otro paciente, y varía a través de cada consultor en el mismo paciente. cada variable se sigue por "c #" en referencia al control, y al número de la misma					
<b>DATE_C#</b>	fecha: día-mes-año				
<b>TIEMPOCO_C#</b>	tiempo en meses desde la primera consulta		cuantitativa (discreta)	razón	Independiente
<b>REMISION_C#</b>	das 28 <2,6 , cdai < 2.8, remisión de enfermedad	0= no remisión 1= remisión	categórica (dicotómica)	nominal	Dependiente

## 5.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 5.6.1 FUENTE DE INFORMACIÓN

La fuente de información es secundaria, consiste en una base de datos creada a partir de la información recolectada en la consulta externa de reumatología de un centro reumatológico de Bogotá. Los datos fueron recolectados por médicos generales y especialistas en el momento de la consulta, con previa firma de consentimiento informado. Para la recolección de la información utilizaron un formato ya establecido por la institución.

### 5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

En el presente estudio no cuenta con instrumento de recolección de información puesto que los datos son obtenidos a partir de una base de datos ya realizada.

### 5.6.3 PROCESO DE OBTENCION DE LA INFORMACION

La base de datos fue construida a partir de historias clínicas realizadas por médicos del centro de reumatología, a pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide temprana que asistieron a consulta desde noviembre de 2017 y hasta el 31 de diciembre del 2019, en donde se incluye información desde su primera consulta al centro de reumatología y su seguimiento hasta 1 año. Antes del ingreso a dicha base de datos, se les ha solicitado a los pacientes la firma de un consentimiento informado para el manejo de datos personales y de los datos tanto clínicos como paraclínicos que se consignan en las historias clínicas, advirtiéndoles que los mismos serán utilizados sólo con fines investigativos. Dicho formato es firmado por los pacientes de manera totalmente voluntaria y sin ningún tipo de coacción, bajo lineamientos de la ley colombiana.

## 5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

### 5.8.1 SESGOS DE SELECCIÓN

Los pacientes con artritis reumatoide temprana son diagnosticados por un reumatólogo experto, en donde se tienen en cuenta criterios clínicos y paraclínicos estandarizados y validados. Se excluyen pacientes que presenten además de artritis reumatoide otra enfermedad autoinmune, término que se conoce como poliautoinmunidad, ya que esto podría generar una variable de confusión ya que no se tendría claro si el desenlace clínico se debe a la artritis reumatoide o a otra enfermedad autoinmune asociada con compromiso articular.

Todos los pacientes ingresados al estudio deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión previamente consignados para este estudio

#### 5.8.2 SESGO DE POBLACION

La población de donde se tomarán los datos se limita a población con acceso a aseguradoras de salud o con poder adquisitivo para pagar consulta particular, la mayoría de esta población normalmente pertenece a estrato 3, 4, 5 y 6. No se atienden pacientes de EPS, por lo cual los resultados obtenidos podrán ser inferidos a este grupo de población únicamente.

#### 5.8.3 SESGO DE INFORMACION

Falta de diligenciamiento de datos en la base de datos. Si falta alguna variable de interés para nuestro estudio, dentro de la base de datos, no se tomará como dato a procesar dentro del diseño metodológico. En el caso de no contar con la información suficiente de una variable, se descartará dicha variable.

#### 5.9 TECNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACION

Se realizó una descripción de las características sociodemográficas clínicas y paraclínicas de la población de pacientes a estudio. Las variables categóricas como género, raza, hábito tabáquico, remisión, entre otras se describirán a través de frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas como edad, tiempo de evolución de la enfermedad, etc. se describirán a través de promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo con la distribución de los datos, la cual se explorará por medio de la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov.

Para estimar la frecuencia de remisiones, en el seguimiento a un año, se tiene en cuenta el total de pacientes, con artritis reumatoide temprana (denominador) y la distribución de remisión en ésta población (numerador).

Para determinar la asociación de las variables clínicas, paraclínicas y sociodemográficas, con remisión en artritis reumatoide temprana, se construirán, tablas de contingencia, para calcular, chi cuadrado o test exacto de Fisher de acuerdo a los valores esperados.

Para determinar la influencia del tiempo de diagnóstico y comorbilidades en la remisión de los pacientes, se estratifico dicho análisis bivariado. Para identificar la contribución de los factores asociados a remisión se realizó una regresión logística con las variables cuya significancia estadística sea menor que 0,2

#### 5.12 PLAN DE DIVULGACION DE LOS RESULTADOS

Una vez procesados los datos y obtenidos los resultados se presentarán en el congreso nacional de reumatología de Colombia del año 2022, por medio de una charla magistral encabezada por los autores del proyecto, y se publicarán los resultados en una revista indexada.

## 6. CONSIDERACIONES ETICAS

La presente investigación se rige por los principios éticos para investigaciones en seres humanos, divulgados en la declaración de Helsinki y de acuerdo a lo establecido en la resolución 8430 de 1993, que según la clasificación expuesta, permite que el presente estudio se pueda considerar como sin riesgo, ya que corresponde al análisis secundarios de las bases de datos. En este estudio se analizará información obtenida a partir de una base de datos cifrada en donde no es posible la identificación de los pacientes y no se realizará ninguna intervención.

Al ser un proyecto en donde el objeto de estudio son seres humanos, los pacientes que fueron incluidos dentro de dicha base, se les requirió autorización bajo un consentimiento informado propio de la Fundación para la investigación en dermatología y reumatología, para el uso tanto de datos personales, como clínicos y paraclínicos, información obtenida a partir de consultas médicas, manteniéndose siempre la confidencialidad de los datos personales y conservando dicha información bajo custodia en ésta institución. De esta forma se respeta el principio de autonomía justicia, beneficencia y no maleficencia de los pacientes. El trabajo fue sometido al comité de investigación de la universidad CES (36) y aprobado el 24 julio del 2020.

Se procuro al máximo que los investigadores estuvieran vigilantes de la confidencialidad de la información o datos comprometidos y de esa forma garantizar que la información manejada sólo fuera utilizada para los fines que determina el estudio, de manera que no se pudiese llegar a identificar a las personas particulares, como en efecto ocurrió.

## 7. RESULTADOS

De los 181 pacientes reclutados con diagnóstico de artritis reumatoide temprana (ART) y de artritis reumatoide muy temprana (ARMT), 80 pacientes no fueron incluidos, dada la inasistencia a al menos 3 controles durante el año de seguimiento. Al realizar un análisis multivariado se pudo establecer que se trata de un grupo heterogéneo, con 49 (48,5%) pacientes con diagnóstico de ARMT y 52 pacientes (51,5%) correspondientes al grupo de ART. En cuanto a la variable género, los hombres tuvieron menos representación en la enfermedad con un total de 24 (23,8%) pacientes; 13 de ellos en el grupo de ARMT; de otro lado el género femenino con un total de 77 casos mostró una distribución similar entre casos de ARMT 36 (46,8%) Vs 41 (53,2%) casos de ART. En el índice de masa corporal (IMC), la mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaron un peso normal seguidos muy de cerca por la categoría denominada sobrepeso.

La variable *comorbilidades* presentó una distribución similar, siendo más común el hallazgo “*sin comorbilidades*” tanto en el grupo de ARMT como en el ART siendo 37,4% y el 39,6% respectivamente. La rigidez matinal se manifestó con valores similares entre ambos grupos, pero se presentaron mayoritariamente en los grupos de *ausencia de rigidez* y en el grupo de aquellos que presentaron rigidez por tiempo mayor a 1 hora. El nivel educativo también presentó datos equiparables en ambos grupos, siendo mucho más frecuentes los grados de escolaridad profesionales y especialistas/maestrías.

Con respecto a la variable *tabaquismo*, el grupo de *no fumadores* tanto en ARMT como en ART fue el más prevalente con el 30,7% y el 31,7% respectivamente, seguido casi por la mitad de los datos 16,8% y 17,8% respectivamente por la variable *exfumador*.

La persistencia de inflamación articular por tiempo superior a 6 semanas fue mayor en el grupo de ART con un 37,1% comparado con sólo el 10,3% en el grupo de

ARMT. La positividad de los anticuerpos anticitrulina fue mayor en el grupo de ART con 38 casos, siendo negativo en 12; mientras que en el grupo de ARMT la positividad de éste anticuerpo fue en 27 pacientes de un total de 47; la presencia de factor reumatoide que se evidenció en el 30,3% de los casos de ARMT comparado con los 41,4% reportados como positivos en el grupo de ART.

La presencia de infecciones concomitantes en donde se encuentran tuberculosis, hepatitis A, B y C, malaria, dengue, zika, chinkungunya, VIH, lepra, sífilis e infección por *Helicobacter pylori*, leishmaniasis entre otras, fueron positivas para 17.8% del total de la población estudiada; 12,9% correspondiente al grupo de ART y el restante 5% en el grupo de ARMT.

Al evaluar la actividad de la enfermedad en la primera consulta, se evidenció que el grupo de ARMT la mayor prevalencia fue la actividad severa con 16 casos, seguido muy de cerca por actividad moderada con 1 caso menos y tan solo 7 casos en remisión de enfermedad. Por su parte, la mayoría de casos del grupo de ART presentó actividad moderada (23 casos), seguido por actividad severa (14 casos) y tan solo 5 casos en remisión. La actividad leve fue igual en ambos grupos con 10 casos.

En cuanto al uso de medicamentos iniciando con el uso actual de medicamentos modificadores de enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés *drug modifying arthritis rheumatoid disease*) se evidenció que el medicamento más usado en el grupo de ARMT fue la hidroxicloroquina con 12 casos, mientras que en el grupo de ART fue la hidroxicloroquina con 19 casos. El 18,8% y el 14,9% de los pacientes no estaban usando este tipo de medicación respectivamente, hecho que contrasta cuando se revisa uso histórico de este grupo de fármacos, pues en el 29,7% de los casos para ARMT y en el 23,8% de los casos para ART no tenían historia de esta medicación. Cuando se evaluó el uso actual de metotrexate, el 60% de pacientes en el grupo de ARMT y al menos el 70% en el grupo de ART, refiere usarlo, y en

cuanto al uso histórico de esta medicación se pudo evidenciar que al menos el 67% de los pacientes con ARMT nunca lo usó, mientras que el 50% de los pacientes con ART no hizo uso de éste medicamento.

En cuanto al uso de corticoides se evidenció que en su gran mayoría tanto en el grupo de ARMT como en el de ART presentaron un uso previo de estos medicamentos en 32 y 30 pacientes respectivamente, siendo bastante escaso el uso actual de esta medicación con porcentajes de 5% y 5,9% respectivamente. Frente al uso actual combinado de DMARD, más de la mitad de los pacientes refieren no haber usado esta medicación combinada en ambos grupos, conclusión que se repite cuando se evalúa el uso histórico combinado de esta medicación. En cuanto al uso de medicamentos biológicos, la inmensa mayoría de la población tanto en el caso de ARMT como en ART no usaron esta medicación. La remisión de enfermedad al final del estudio fue alcanzada por 21 pacientes en el caso de ARMT, lo que equivale al 43% de la población de este grupo y 19 pacientes hicieron lo propio con una equivalencia del 36% del grupo de ART.

Es importante resaltar que las variables anticuerpos antinucleares (ANAS), nivel educativo, erosiones, PCR y VSG no se tuvieron en cuenta puesto que el nivel de datos perdidos superaba el punto de corte del 10%, lo cual hace inviable su análisis.

**Tabla #3:** Variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la población a estudio.

<b>Nombre de la variable</b>	<b>ARMT*</b>	<b>ART**</b>
<b>Género</b>		
Hombre	13 (12,8)	11 (10,8)
Mujer	36 (35,6)	41 (40,5)
<b>Ocupación</b>		
Manual exclusivo	1 (1)	5 (5,1)
Intelectual exclusivo	12 (12,2)	9 (9,2)
Mixto	22 (22,4)	25 (25,5)
Hogar	6 (6,1)	8 (8,2)
Desempleado	1 (1)	-
Retirado	4 (4,1)	2 (2)
Estudiante	2 (2)	1 (1)
<b>Índice de masa corporal</b>		
Bajo peso	2 (1,9)	2 (2,1)
Normal	26 (26,7)	31 (30,3)
Sobrepeso	15 (13,6)	14 (15,4)
Obesidad grado 1	1 (1,9)	3 (2,1)
<b>Comorbilidades</b>		
Sin comorbilidades	32 (37,4)	45 (39,6)
Con una comorbilidad	15 (8,7)	3 (9,3)
Con dos o más comorbilidades	2 (2,9)	4 (3,1)
<b>Rigidez matinal</b>		
Sin rigidez	21 (21,2)	11 (11,1)
Rigidez matinal menor a 30 min	7 (7,1)	15 (15,2)
Rigidez matinal entre 31 y 59 min	1 (1,0)	5 (5,1)
Rigidez matinal de 1 hora o más	19 (19,2)	20 (20,2)
<b>Tabaquismo</b>		
No fumador	31 (30,7)	32 (31,7)
Fumador activo	1 (1)	2 (2)
Exfumador	17 (16,8)	18 (17,8)
<b>Antecedentes familiares de artritis reumatoide</b>		
Presente	13 (12,9)	14 (13,9)
Ausente	36 (35,6)	38 (37,6)
<b>Inflamación articular mayor a 6 semanas</b>		
Presente	10 (10,3)	36 (37,1)
Ausente	37 (38,1)	14 (14,4)
<b>Anticuerpos anticitrulina</b>		
Presente	27 (27,8)	38 (39,2)
Ausente	20 (20,6)	12 (12,4)
<b>Infecciones</b>		
Si	5 (5)	13 (12,9)
No	44 (43,6)	39 (38,6)
<b>Factor reumatoide</b>		
Presente	30 (30,3)	41 (41,4)
Ausente	18 (18,2)	10 (10,1)

Actividad en la primera consulta		
Remisión	7 (7)	5 (5)
Actividad leve	10 (10)	10 (10)
Actividad moderada	15 (15)	23 (23)
Actividad severa	16 (16)	14 (14)
Uso de DMARD		
Sin medicamentos	19 (18,8)	15 (14,9)
Cloroquina	5 (5)	6 (5,9)
Hidroxicloroquina	12 (11,9)	19 (18,8)
Sulfazalacina	5 (5)	5 (5)
Leflunomida	8 (7,9)	7 (6,9)
Uso de histórico de DMARD		
No usó	30 (29,7)	24 (23,8)
Cloroquina	1 (1)	-
Hidroxicloroquina	9 (8,9)	15 (14,9)
Sulfazalacina	2 (2)	8 (7,9)
Leflunomida	1 (1)	1 (1)
Uso actual de metotrexate		
Uso actual	29 (28,7)	15 (14,9)
No uso	20 (19,8)	15 (14,9)
Uso histórico de metotrexate		
Usó	16 (15,8)	26 (25,7)
No usó	33 (32,7)	26 (25,7)
Uso de corticoides		
No uso	12 (11,9)	16 (15,8)
Uso actual	5 (5)	6 (5,9)
Uso previo	32 (31,7)	30 (29,7)
Uso combinado de DMARD		
Uso actual	22 (22,8)	17 (16,8)
No uso	27 (26,7)	35 (34,7)
Uso histórico combinado de DMARD		
Usó	16 (15,8)	17 (16,8)
No uso	33 (32,7)	35 (34,7)
Uso de medicamentos biológicos		
Uso	3 (3)	1 (1)
No uso	46 (45,5)	51 (50,5)

\*Artritis reumatoide muy temprana

\*\*Artritis reumatoide temprana

El presente es un estudio de prevalencia analítica en el cual se realizó la observación y utilizando el procesador de datos estadísticos SPSS®, se pudo establecer por medio de la prueba de Klomogorov-Smirnov normalidad sólo en la variable edad.

A continuación, se muestra un cuadro descriptivo de las variables cuantitativas del estudio:

**Tabla # 2:** variables cuantitativas de pacientes con artritis reumatoide temprana.

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Variable</b>
Edad al diagnóstico*	49,05±16 [18-91]
Duración de síntomas de AR en meses	4±5 [1-24]
Índice de masa corporal	24,14 ±3,95 [18,26-33,79]
Anticuerpos citrulina	60,6± 293,5[0,0-4010]
Factor reumatoide	113±70 [0-2032]
Número articulaciones inflamadas	2± 6,75 [0-6,75]
Número articulaciones dolorosas	3±8,5 [0-8,5]

Posterior al desarrollo de pruebas estadísticas como  $\text{CHI}^2$  se pudo establecer relación estadísticamente significativa entre las variables Consulta inicial Vs rigidez matinal y Consulta final Vs anticuerpos anticitrulina, sin embargo, dicha relación está limitada en cuanto a la significancia estadística pues los intervalos de confianza atraviesan la unidad, con lo cual en nuestro trabajo no se pudo establecer una relación que muestre una relación concluyente, evento que quizá pueda ser atribuido a nuestra población, que pudiera estar limitada en cuanto a la heterogeneidad poblacional que padece artritis reumatoide, no obstante, la significancia del  $\text{CHI}^2$  en cuanto a la presencia de anticuerpos anticitrulina concuerda con los trabajos publicados en guías de manejo, como la NICE(43), el estudio ESPOIR(44) y el estudio publicado por Rachel Archer *et al*(45), quien hace especial énfasis en la relación existente entre la positividad de los anticuerpos anticitrulina y la presencia de erosiones articulares cuya presencia se asocia a menor remisión sostenida(41).

**Tabla# 4:** razón de prevalencia de las variables de pacientes con artritis reumatoide temprana.

	Remisión	No remisión	Razón de prevalencia	<i>p</i>
Género hombre	11	13	0,71 [0,28-1,8]	0,47
Artritis reumatoide muy temprana	21	28	0,42 [0,34-1,70]	0,51
Antecedentes familiares de AR	10	17	0,86 [0,34-2,14]	1,10
Tabaquismo	13	27	0,69 [0,30-1,59]	0,38
Antecedentes de infección	7	11	0,96 [0,33-2,74]	0,95
Inflamación por más de 6 semanas	14	32	0,57 [0,25-1,33]	0,19
Anticuerpos anticitrulina positivos	21	44	0,42 [0,17-1,00]	0,48
Factor reumatoide	28	43	0,86 [0,35-2,10]	0,75
Uso actual de metotrexate	26	40	0,97 [0,42-2,25]	0,95
Uso histórico de metotrexate	16	26	0,89 [0,39-2,01]	0,79
Uso de biológicos	2	2	1,55 [0,21-11,94]	0,66
Actividad manual	24	43	0,62 [0,27-1,45]	0,27
Rigidez matinal	25	44	0,64 [0,27-1,50]	0,30
Uso actual de DMARDS				
Cloroquina	3	8	0,53 [0,13-2,16]	0,37
Hidroxicloroquina	12	19	0,94 [0,39-2,25]	0,90
Sulfasalazina	5	5	1,60 [0,43-5,92]	0,47
Leflunomida	4	11	0,50 [0,14-1,71]	0,26
Azatioprina	-	1	0,60 [0,51-0,70]	0,41
Uso histórico de DMARDS				
Cloroquina	3	7	0,62 [0,15-2,57]	0,51
Hidroxicloroquina	8	16	0,70 [0,26-1,84]	0,47

Sulfasalazina	3	7	0,62 [0,15-2,57]	0,51
Leflunomida	1	1	1,53 [0,93-25,32]	0,76
Azatioprina	-	40	0,98 [0,95-1,01]	0,41

## 8. DISCUSION

El objetivo de identificación y búsqueda de factores demográficos, clínicos y paraclínicos de las diferentes sociedades científicas en relación a la artritis reumatoide es constante, puesto que la pronta y correcta caracterización y objetivación de los mismos determinaría un tratamiento mucho más enérgico y temprano para aquellos pacientes en los que se establezcan factores pronóstico ominosos de la enfermedad, dando como resultado una menor morbilidad determinada por una actividad de enfermedad menor, o en ese mismo orden de ideas alcanzar la remisión de la enfermedad, impidiendo la manifestación de lesiones consideradas como *daños irreversibles* y por ende que conducen a la limitación de la funcionalidad y discapacidad, alcanzando por tanto mucha mayor independencia y menor carga de invalidez para el paciente y menor disfuncionalidad en su entorno familiar.

Este trabajo intentó buscar dichos factores de riesgo en un grupo de pacientes con artritis reumatoide temprana, entendiéndose la misma como artritis reumatoide con duración de enfermedad o síntomas de menos de 12 meses, en donde la duración, denota el periodo de tiempo en el que el paciente tuvo síntomas y/o enfermedad y no la duración desde su diagnóstico, postura que se obtuvo de trabajos propuestos por el grupo de *Smolen et al.*(7) que permitió facilitar la recolección de pacientes y luego nos permitimos estratificar este grupo en 2, y definir a un grupo de pacientes con síntomas menores a 3 meses como artritis reumatoide muy temprana apoyándonos en la propuesta hecha por *Zeidler*(8). Esta estratificación se realizó al

ver que la intervención en los pacientes con artritis reumatoide muy temprana lograba mejores resultados en cuanto a nuestra variable objetivo: *remisión* (28).

Teniendo en cuenta los objetivos trazados del presente trabajo se logró la identificación de una variable asociada a la remisión de artritis reumatoide temprana, no obstante, dicho hallazgo careció de significancia estadística; sin embargo, la asociación con el resto de las variables a estudio no mostró relación alguna con el desenlace *remisión*, aun cuando se cumplió con el objetivo de reclutar el tamaño muestral calculado de pacientes. En el presente estudio no se logró la identificación de más asociaciones. Asimismo, se cumplió con los objetivos de describir las características sociodemográficas de la población, no obstante, al momento de realizar el procesamiento de los datos se tuvo que prescindir de algunas de ellas por presentar datos perdidos superiores al 10%.

La pérdida de datos condicionó a nuestro estudio a prescindir de algunas variables como anticuerpos antinucleares (ANAS), nivel educativo, erosiones articulares, proteína C reactiva (PCR) y volumen de sedimentación globular (VSG) para el análisis estadístico, ya que el número de datos perdidos superaba el 10% de la muestra, con lo cual se hacía inviable su procesamiento. Cabe aclarar que más allá de la imposibilidad de someter dichas variables al análisis estadístico, algunas de las variables perdidas se mencionan en los trabajos (28,45,46) como elementos a considerar como factores asociados a nuestra variable objetivo: *remisión*.

En cuanto al análisis poblacional evaluando la variable género, se encuentran valores muy similares cercanos al 15%, cuando se compara con el estudio de *Gamboa Cárdenas et al.*(47). Asimismo, los valores de variables como *Duración de síntomas de artritis reumatoide en meses*, fue de 4,5 meses, siendo este valor casi el mismo al presentado en ese mismo trabajo. También la positividad en nuestra población de variables paraclínicas como el *factor reumatoide* fueron muy próximos a los reportados por ese estudio.

Al comparar nuestra población con otro estudio realizado en Colombia por la Dra Martha Lucía Gonzáles *et al* (48), encontramos que la mediana de articulaciones dolorosas de su población era de 8, mientras que la encontrada en nuestra población, corresponde a poco menos de la mitad de esos datos; de otro lado, el reporte de ese grupo en cuanto a la mediana de articulaciones inflamadas fue de 3, dato muy próximo al encontrado en nuestra población.

El comportamiento de variables paraclínicas como los anticuerpos anticitrulina y el factor reumatoide fue muy similar entre ambos estudios, sin embargo, se evidencia diferencias significativas en cuanto al uso de medicamentos.

Finalmente, la comparación con el estudio del Dr Quintana-Duque *et al.* (46) en cuanto a las variables como el tabaquismo, al menos el 39% de nuestra población reportó o hábito tabáquico activo o historia del mismo; en contraste, el estudio de Quintana-Duque *et al.* reportó historia de hábito tabáquico equivalente al 18,6%. En cuanto a la historia familiar de artritis reumatoide (AR), ese estudio reportó valores cercanos al 16%, mientras que, en nuestra población, esta variable fue cercana al doble.

Estas similitudes en los marcos poblacionales de los estudios en mención nos permiten concluir que los hallazgos y conclusiones de encontradas con asociación estadísticamente significativa en estas poblaciones, pueden corresponder a la heterogeneidad de las muestras, sin embargo, dado a la característica poblacional de nuestra muestra, la cual se circunscribe casi en su mayoría a ser población residente en Bogotá, podría condicionar el hallazgo de conclusiones significativas.

Con eso se quiere concluir, que nuestro trabajo al ser comparado con estudios cuyo objetivo fue la identificación de factores asociados a la remisión(46), los anticuerpos anticitrulina positivos, son marcadores de pronóstico de la enfermedad, al

comportarse como factor predictor de remisión de enfermedad, sin embargo, en el presente estudio no se logró la identificación de más variables mencionadas en otros estudios como factores asociados a remisión de la enfermedad, quizá pudiendo corresponder este hecho a la particularidad intrínseca de nuestra población.

## 9. CONCLUSIONES

Con el presente trabajo se puede finalmente concluir que en la población a estudio los anticuerpos anti citrulina, son una variable de suma importancia, pues su positividad inicial en el contexto de artritis reumatoide temprana indica una menor posibilidad de remisión de artritis reumatoide cuando esta se presenta tempranamente.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer.* el 8 de febrero de 2018;4:18001.
2. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. *Rev Médica Chile [Internet].* noviembre de 2008 [citado el 8 de mayo de 2019];136(11). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872008001100015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001100015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
3. Acuña L, Fuentes JC, Ramírez PX, Castillo JC, Gil AM, Castillo A, et al. Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2018 [Internet]. Bogotá D.C.; 2019 p. 128. (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo). Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-artritis-reumatoide-en-colombia-2018/>
4. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* diciembre de 2010;24(6):733–45.
5. Pedersen J, Holst R, Primdahl J, Svendsen A, Hørslev-Petersen K. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study. *Scand J Rheumatol.* el 3 de septiembre de 2018;47(5):371–7.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* enero de 2016;68(1):1–25.
7. Smolen JS, Collaud Basset S, Boers M, Breedveld F, Edwards CJ, Kvien TK, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease. *Ann Rheum Dis.* julio de 2016;75(7):1268–71.
8. Zeidler H. The Need to Better Classify and Diagnose Early and Very Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* febrero de 2012;39(2):212–7.
9. Hochberg MC, editor. *Rheumatology.* Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2019.
10. Fondo Colombiano de enfermedades de alto costo. 12 de octubre Día mundial contra la artritis reumatoide [Internet]. Bogotá D.C.: Cuenta de alto costo; 2018 oct p. 7. (Boletín de información técnica especializada). Report No.: 14. Disponible en: <http://www.cuentadealtocosto.org/index.php/boletines/8-boletines/144-12-de-octubre-de-2018-dia-mundial-contra-la-artritis-reumatoide/?template=cuentadealtocostocontenido>
11. Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine.* Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 1 p.
12. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on the Rheumatic Diseases [Internet]. 2008 [citado el 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://ezproxy.usherbrooke.ca/login?url=https://doi.org/10.1007/978-0-387-68566-3>
13. McInnes IB. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2011;15.
14. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology.* el 1 de marzo de

2012;51(3):499–512.

15. Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, Margiotta DPE. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis.* diciembre de 2017;16(1):197.
16. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* el 1 de septiembre de 2014;100(3):959–67.
17. Jick SS, Choi H, Li L, McInnes IB, Sattar N. Hyperlipidaemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* el 1 de abril de 2009;68(4):546–51.
18. Bengtsson C. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* el 26 de agosto de 2005;64(11):1588–94.
19. Symmons DPM. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(5):717–27.
20. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* febrero de 2017;31(1):19–30.
21. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Preclinical Stage of Arthritis Patients. Heymann D, editor. *PLOS ONE.* el 7 de abril de 2015;10(4):e0122121.
22. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* junio de 2007;7(6):429–42.
23. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* octubre de 2014;10(10):593–601.
24. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology.* Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 p.
25. García JA, Muñoz M. Hepcidina: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia. *Gastroenterol Hepatol Contin.* junio de 2008;7(3):119–23.
26. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.* diciembre de 2011;11(2):123–31.
27. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* julio de 2009;8(8):663–7.
28. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* junio de 2013;72(6):858–62.
29. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA. Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of IOO Patients with il-year Follow-up. 1970;5.
30. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* el 2 de octubre de 2018;320(13):1360.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al.

- 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2010;62(9):2569–81.
32. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clínica.* marzo de 2011;6:33–7.
33. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* junio de 2017;76(6):948–59.
34. Quintana G, Grillo CF, Méndez PA, Vallejo MT, Guevara OA, Velásquez CJ, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide [Internet]. Colciencias; 2014 nov. Disponible en:  
[http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_art\\_reumatoide/GPC\\_AR\\_COMPLETA.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_art_reumatoide/GPC_AR_COMPLETA.pdf)
35. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* el 1 de junio de 2009;68(6):954–60.
36. Landewe R. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis.* el 1 de mayo de 2006;65(5):637–41.
37. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clínica.* marzo de 2011;6:12–5.
38. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology.* febrero de 2003;42(2):244–57.
39. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796.
40. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* marzo de 2011;63(3):573–86.
41. Martire MV, Marino Claverie L, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clínica.* julio de 2015;11(4):237–41.
42. Chow S-C, Shao J, Wang H. Test Odds Ratio Equality | Power and Sample Size Calculators | HyLown [Internet]. [citado el 16 de abril de 2020]. Disponible en: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Test-Odds-Ratio/Equality>
43. National Guideline Centre (Great Britain), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Rheumatoid arthritis in adults: management [Internet]. 2018 [citado el 28 de diciembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>

44. Degboé Y, Constantin A, Nigon D, Tobon G, Cornillet M, Schaeffer T, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. noviembre de 2015;1(1):e000180.
45. Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews. *Health Technol Assess*. noviembre de 2018;22(66):1–294.
46. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Nariño A, et al. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. junio de 2016;35(6):1463–73.
47. Gamboa-Cárdenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, Sacnun MP, Saurit V, Cardiel MH, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol*. el 1 de octubre de 2019;38(10):2737–46.
48. González ML, Rueda J, González H, Cantor E, Martínez A. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. julio de 2016;23(3):148–54.

## 11. ANEXOS

Seo referendado para el acta N° 151

Proyecto: Factores asociados a la remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide temprana en una población de un centro de reumatología en Bogotá, Colombia.  
Código del proyecto: Ae-506



Medellín, 24 de julio de 2020

Doctora:

**María Alejandra Valero Delgado**

mavalero1993@gmail.com

Fundación para la Investigación en Dermatología Funiderma

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos Universidad CES hace constar que luego de haber seguido el trámite de evaluación por la vía del aval expedito, acorde a lo dispuesto en el artículo 11 de la Guía Operativa del Comité de Ética en su versión 2.0., decidió avalar el componente ético y la ejecución del siguiente proyecto:

- ✓ Nombre del proyecto: **FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN UNA POBLACIÓN DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA**
- ✓ Objetivo: Determinar qué factores (clínicos, paraclínicos y sociodemográficos) estuvieron asociados a la remisión de la artritis reumatoide temprana en una cohorte de pacientes atendidos en un centro de reumatología en la ciudad Bogotá, Colombia.
- ✓ Investigadores: María Alejandra Valero Delgado y Andrés Felipe Forero Suárez
- ✓ La decisión se fundamenta en los siguientes elementos:

El proyecto se encuentra clasificado como un estudio sin riesgo de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993. La recolección se realizará mediante fuentes de información secundarias

Este aval será refrendado en sesión plena e incluido en el acta 151 del Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos Universidad CES.

**RUBÉN DARIO MANRIQUE HERNÁNDEZ**

Presidenta

Comité de Ética en Investigación en Humanos Universidad CES.

[comiteeticahumanos@ces.edu.co](mailto:comiteeticahumanos@ces.edu.co)

