



**PREDICTORES DE REMISIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
TEMPRANA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario- Escuela de Medicina y
Ciencias de la Salud**

Universidad CES-Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología Bogotá

Marzo de 2018



**PREDICTORS OF CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID
ARTHRITIS: SYSTEMATIC REVIEW**

NATALIA DEL PILAR CASTRO CAMPOS
Médica Universidad de Buenos Aires

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito para optar el título de
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario- Escuela de Medicina y
Ciencias de la Salud**

Universidad CES-Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología Bogotá

**PREDICTORS OF CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID
ARTHRITIS: SYSTEMATIC REVIEW**

AUTORA

NATALIA DEL PILAR CASTRO CAMPOS
MÉDICA

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito para optar el título de
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

DIRECTOR

DANIEL JARAMILLO ARROYAVE MD, MSc.

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario-Universidad CES Escuela de
Medicina y Ciencias de la Salud**

Maestría en Epidemiología Bogotá

Marzo de 2018

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.”

Dedicado a la memoria de mi madre, Luz Stella, por su valentía y amor infinito.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Doctor Daniel Jaramillo Arroyave, mi director de tesis, quien ha sido un magnifico guía a lo largo de toda la elaboración de este trabajo, por compartir su inmenso conocimiento a través de sus inestimables sugerencias, dedicación y sus rigurosas correcciones.

Quiero también, manifestar mi inmensa gratitud a la Universidad CES, especialmente al Doctor Hernán García Cardona por su sabiduría y diligencia, así como a la Universidad del Rosario especialmente a los Doctores Carlos Enrique Trillos y Ángela Espinoza Aranzales.

Desde el fondo de mi corazón agradezco a mi madre, por el infinito amor que me dio a lo largo de su vida, por sus sabias enseñanzas y sus tiernos consejos. A mi padre, por haberme ayudado a cumplir mis sueños y porque el estar a su lado es una fuente de amor y de genialidad.

A mi hermana Lina María, por su amor, amistad e impulso incondicional, a mi hermano Iván por su confianza y apoyo y a mi sobrina Sofía porque con su sonrisa ilumina el mundo.

Finalmente quiero agradecer a mis amigos de la Universidad de Buenos Aires, y enormemente al Doctor Jorge Geffner, quien con cada una de sus palabras, sus cátedras, su invaluable conocimiento y su gran espíritu despertaron en mí el amor por la investigación clínica y la inmunología.

CONTENIDO

1	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.2	JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	17
1.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
1.3.1	Pregunta tipo PICOT	18
2	MARCO TEÓRICO.....	19
2.1	INTRODUCCIÓN	19
2.2	Artritis reumatoide en Colombia.....	19
2.3	ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	20
2.3.1	Susceptibilidad genética.....	20
2.3.2	Factores ambientales y hormonales	21
2.3.3	Tabaquismo	23
2.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
2.4.1	Presentación clínica inicial.....	24
2.4.2	Historia Natural de la artritis reumatoide	24
2.4.3	Definición de artritis reumatoide temprana.....	25
2.4.4	Criterios diagnósticos	25
2.5	REMISIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE	26
2.5.1	Modelos de predicción de remisión en artritis reumatoide.....	27
2.6	CLINIMETRIA.....	29
2.6.1	Evaluación del estado global por parte del médico y del paciente.....	29
2.6.2	Cuestionarios	29
2.6.3	Puntaje de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score DAS)	30
2.7	EVOLUCION CLINICA	30
2.7.1	Progresión funcional	30
2.7.2	Imagenología	30

2.7.3	Comorbilidades	31
2.8	TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE	31
2.8.1	Estrategia <i>Treat to Target</i>	32
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GENERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	METODOLOGÍA	33
4.1.1	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	33
4.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	34
4.3	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	35
4.3.1	Extracción de datos	35
4.3.2	Evaluación de la calidad.	35
4.3.3	Síntesis de datos	35
5	CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
6	RESULTADOS	36
6.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	36
	Tabla 4. Resumen de Factores pronósticos según estudio	¡Error! Marcador no definido.
6.2	CARACTERÍSTICAS INICIALES	47
6.3	FACTORES DE PREDICCIÓN DE REMISIÓN	47
6.3.1	Características demográficas	47
6.3.2	Estilo de vida	48
6.3.3	Biomarcadores genéticos	49
6.3.4	Características clínicas	49
6.3.5	Laboratorio y evaluación radiográfica	58
6.3.6	Clinimetría	59
6.3.7	Respuesta al tratamiento	60
7	DISCUSIÓN	62
8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	66

9 CONCLUSIÓN	67
REFERENCIAS	68
ANEXOS.....	80
9.1 Anexo B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	80
9.2 Anexo A. <i>Criterios Guía PRISMA</i>	82
9.3 Anexo C. <i>Quality Assessment for Prognostic Studies</i>	86

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN ACR/EULAR 2010 PARA AR.....	25
TABLA 2. CRITERIOS PRELIMINARES DEL ACR DE REMISIÓN CLÍNICA DE LA AR.	26
TABLA 3. CRITERIOS DE REMISIÓN CLÍNICA DE AR, SEGÚN EL ACR/EULAR 2010.....	27
TABLA 4. RESUMEN DE FACTORES PRONÓSTICOS SEGÚN ESTUDIO	38
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	41
TABLA 6. RIESGO DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS MEDIDO A TRAVÉS DE QUIPS.....	46
TABLA 7. RIESGO RELATIVO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE REMISIÓN CLÍNICA EN AR TEMPRANA.....	50
TABLA 8. RIESGO RELATIVO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE REMISIÓN CLÍNICA EN AR TEMPRANA.....	53
TABLA 9 DOSIS INICIAL DE MTX Y GC VS REMISIÓN CLÍNICA	61

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PROCESO DE SELECCIÓN. SIGUIENDO LAS GUÍAS PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	37
---	----

RESUMEN

Introducción: La remisión clínica es el principal objetivo en los pacientes con artritis reumatoide (RA). Su diagnóstico temprano, la optimización del tratamiento oportuno así como el conocimiento de las características iniciales pronósticas representan un paso crucial y determinante para lograr la remisión clínica, controlar la progresión de la enfermedad así prevenir el daño articular y la discapacidad funcional. El objetivo de esta revisión sistemática fue reconocer y analizar posibles predictores de remisión clínica en pacientes con AR temprana que cumplan los criterios de ACR/EULAR 2010.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las guías PRISMA. Se incluyeron estudios pronósticos en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane y Web of Science, hasta noviembre de 2017. La evaluación de calidad de evidencia se realizó a través de la herramienta *Quality In Prognosis Studies* (QUIPS).

Resultados: Se evaluaron 19 estudios, que incluyeron 11.633 individuos en total. Todos los estudios cumplieron con los criterios de inclusión. El desenlace fue la remisión clínica, evaluada mediante el índice de actividad clínica (DAS-28 ≤ 2.6). Las variables encontradas como predictores de remisión en AR temprana, según su categoría fueron: *demográficas*: sexo masculino, menor edad, abstinencia de alcohol; *marcadores genéticos*: expresión intracelular de miR125b; *clínicas*: IMC <25 ; DAS-28 inicial ≤ 2.6 , tiempo en lograr la primera remisión clínica, <5 articulaciones dolorosas, duración de la enfermedad; *laboratorio y radiografía*: valor de ESG, FR, anti-CCP y ANA negativos, vitamina D ≤ 20 mg/ml; índice de Sharp–van der Heijde; *Clinimetría*: puntaje reducido de salud mental, HAQ inicial bajo, evaluación global médica a los tres meses; *respuesta al tratamiento*: uso temprano de metotrexate subcutáneo, uso de corticoide a bajas dosis, inicio de triple terapia con FARMES; inicio de FARMES dentro de los 3 meses, uso de FARMES en combinación, leve incremento en medicación después de la visita inicial y régimen FIN-RACo.

Conclusiones: Este estudio resume los predictores independientes de remisión clínica en AR temprana y los clasifica en seis categorías. Adicionalmente, aporta importantes implicaciones para la práctica clínica y proporciona una mejor forma de abordar a los pacientes con AR temprana, mediante un sistema de estratificación de riesgo individual. Es crucial optimizar las estrategias y opciones de tratamiento, realizando un enfoque particular, teniendo en cuenta que muchos de estos factores predictores son modificables. De esta forma aliviar la sintomatología y en lo posible reducir la progresión de la

enfermedad, mejorando la calidad de vida. Finalmente, este estudio hace hincapié en la necesidad de seguir avanzando en investigaciones, considerando en futuros ensayos clínicos controlados a estos pacientes.

Términos DECS: Revisión sistemática, artritis reumatoide temprana, artritis temprana de reciente inicio, DAS-28; remisión; pronóstico.

ABSTRACT

Background/purpose: Clinical remission is the target in patients with rheumatoid arthritis (RA). Early diagnosis, optimal treatment, and recognize of baseline characteristics represents a crucial step for controlling the progression of the disease and the best opportunity to achieve full disease remission and prevention of joint injury and disability as well. The aim of this systematic review was to recognize and analyze predictors of remission that allow efficient stratification strategies and treatment options for patients with early RA fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria.

Methods: A systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines. The search was performed in PubMed, Scopus, Embase, Cochrane, Science Citation Index (Web of Science) databases (up to November 2017) for prognostic studies in adults with early RA. The studies' quality was examined using *Quality in Prognosis Studies* (QUIPS) tool.

Results: A total of nineteen studies which had a total of 11.633 participants. All citations, fulfilled the inclusion criteria and were included in this study. The mayor outcome was clinical remission, defined using the disease activity score in 28 joints ($DAS28 \leq 2.6$). The following variables were found to be the independent predictors of early RA remission: *demographics*: male sex, young age, abstaining from alcohol; *genetics markers*: high baseline miR-125b expression; *Baseline clinical assessment*: BMI <25; baseline remission; longer time to first remission; < 5 TJC-28; VERA; *Laboratory measurements and radiography assessment*: ESR, RF, ACPA, and ANA negativity 25-HydroxyvitaminD ≤ 20 mg/ml; Sharp–van der Heijde method; *functional status*: baseline MH; lower HAQ at baseline, PGA at 3 months *response to treatments*: early use of subcutaneous methotrexate, less use of steroids, initial treatment with triple therapy with DMARDs; DMARDs in combination within the 3rd month, fewer increases in medication after the initial visit and FIN-RACo regimen.

Conclusion: This study summarized a number of independent predictors of remission in early RA and classify them into six groups. Moreover, this review has significant implications for clinical care and provides a better way to identify and address a risk stratification system, in order to optimize individual treatment strategy options and assure a long good quality of life. Due to many of these factors being modifiable an individual approach must be taken to alleviate and reduce disease progression. However, this study also highlights the need for further research, this patients should be taken into account in future randomized controlled trials.

Key words: systematic review, early rheumatoid arthritis; early-onset rheumatoid arthritis, DAS-28; remission; prognosis.

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es la segunda enfermedad más frecuente dentro del grupo de enfermedades Autoinmunes (EAI), después de la enfermedad tiroidea (1). Los pacientes que padecen AR experimentan dolor crónico y discapacidad; sin tratamiento, la esperanza de vida se reduce. De esta forma, es imprescindible identificar y diagnosticar a los pacientes de manera temprana, para poder realizar un adecuado control de la enfermedad, con el fin de prevenir la destrucción articular y discapacidad funcional (2).

Se han realizado estudios de prevalencia en México, Argentina y en España. En México, la prevalencia fue del 1.6% (3), en Argentina, Spindler *et al.* (4), identificaron que la prevalencia corresponde al 3.2% en mujeres y 0.6% en hombres. Datos similares encontraron Soriano *et al.* (5), en el Hospital Italiano de Buenos Aires, quienes además de la prevalencia identificaron la incidencia de la AR observándose que la misma fue de 2.4 por 10000 personas/año. Siendo mayor en mujeres 3.3 por 10000 personas/año que en varones 1.1 por 10000 personas/año. Concluyendo en una prevalencia del 0.5% para la población general, 0.8% para mujeres y 0.2% para hombres. Por su parte, en España (5) el estudio español más reciente (5), mostró una prevalencia del 0.5%.

En Colombia existe un estudio realizado por Brown *et al.*, que evaluó la prevalencia de la AR para el año 2008, mediante revisión de bases administrativas reportadas según el diagnóstico CIE-10 en donde se encontró que 267.628 casos de AR, el grupo de edad que aportó más casos (85.986 casos) fue el de 45 a 59 años de edad (6).

A pesar de su baja prevalencia, la AR es una importante causa de morbilidad y mortalidad así como una frecuente causa de limitación física junto con la enfermedad cardíaca, el cáncer y la diabetes mellitus. En Colombia, se asocia con altos costos directos e indirectos para el sistema de salud, adicionalmente, se asocia a mala calidad de vida, aumento del riesgo cardiovascular y muerte prematura, por tal razón esta patología es considerada un problema de salud pública (7).

En Colombia, a partir de septiembre de 2015 mediante la Resolución 1393 (8), se estableció el reporte obligatorio de pacientes con AR por parte de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EPS), las Instituciones Prestadoras de Servicio de Salud (IPS) y las

direcciones departamentales, distritales y municipales de salud, al departamento de cuenta de alto costo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS). El primer informe proporcionado por el MSPS, posterior al establecimiento de la AR como una enfermedad de alto costo, muestra que la prevalencia de AR en Colombia para el año 2016 fue de 0.2/100 habitantes (9).

Conociendo los factores que definen y son característicos de la patología, como su curso heterogéneo, cronicidad y el significativo impacto individual y social que presenta, se debe establecer un plan de diagnóstico temprano, tratamiento estandarizado para lograr metas de remisión clínica, de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible. Por lo cual se convierte en una prioridad sanitaria, lo que a futuro permitirá optimizar el uso de los recursos y debiera minimizar el impacto personal y social de la enfermedad.

A pesar que existe evidencia sobre los factores de mal pronóstico en AR establecida, no sucede así en la AR temprana. Una cohorte de 664 pacientes llevado a cabo por Castrejón *et al* (10) donde evidenciaron como factores de mejor pronóstico para remisión clínica: bajo conteo articular, evaluación global médica, HAQ, dolor, y evaluación global del parte del paciente. Sin embargo la definición de remisión clínica fue evaluada como DAS-28: <3.3.

Diferentes estudios han mostrado la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano con fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARMEs) en AR, como estrategia para alcanzar la remisión clínica. Esta estrategia ha probado minimizar el daño progresivo articular, así como mejorar la calidad de vida clínica (11–13).

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La remisión clínica en los pacientes con AR se convierte en el principal objetivo. Es así como la identificación de predictores de remisión clínica en AR temprana, se convierte en un punto crucial para no solo lograr este objetivo, sino para identificar factores de mal pronóstico simultáneamente con el diagnóstico, de esta forma individualizar terapia y manejo según características de cada paciente.

Cada día, el conocimiento de posibles desencadenantes ambientales y nuevas teorías sobre genes implicados, crecen aceleradamente. Sin embargo, el diagnóstico temprano y tratamiento óptimo deben ser los pilares fundamentales de la AR haciéndose imperativo la realización de tamizaje en aquellos pacientes con sintomatología compatible, y en caso de realizar el diagnóstico, iniciar a la mayor brevedad el tratamiento óptimo. Diversos estudios

han señalado el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas y el momento de diagnóstico como principal factor predictor de remisión y no progresión radiográfica (14).

El curso de la AR puede modificarse por medio de un abordaje temprano y de esta forma disminuir los índices de limitación e incapacidad funcional proporcionando mejor calidad de vida a los pacientes que adolecen de esta enfermedad y así, disminuir el impacto para el gasto público de Colombia.

Conociendo, que el diagnóstico temprano de la AR juega un rol crucial en el pronóstico de la enfermedad, este estudio intenta evidenciar por medio de una revisión de la literatura, los factores predictivos de remisión clínica en pacientes con AR con tiempo de duración menor a 12 meses.

La determinación de factores que se relacionen con mejor respuesta clínica en pacientes con AR temprana y con inicio óptimo de FARMES, permitirá generar nuevo conocimiento para lograr una estrategia e impactar en la individualización de tratamiento en base a dichos factores, y predecir la tasa de remisión en determinado período de tiempo, estratificado a los pacientes con AR temprana desde la primera consulta reumatológica.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con diagnóstico AR temprana, ¿Cuáles son los factores que se han relacionado con una mejor respuesta, en términos demográficos, clínicos, de laboratorio, imagenológicos, clinimétrico y en cuanto a las intervenciones con FARMES?

1.3.1 Pregunta tipo PICOT

- Población: Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios de ACR/EULAR 2010 con menos de 12 meses de
- Intervención: Exposición al factor pronóstico (clínico. Bioquímico, radiográfico, de respuesta al tratamiento) de predicción para lograr remisión clínica
- Comparación: No exposición al factor pronóstico (clínico. Bioquímico, radiográfico, de respuesta al tratamiento) de predicción para lograr remisión clínica
- Desenlace: Remisión clínica definida por la medición del DAS-28: ≤ 2.6 en mínimo 24 semanas.

- Tipo de estudio: Estudios pronósticos

2 MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad sistémica, de curso crónico, caracterizada por poliartritis inflamatoria simétrica, donde el órgano blanco es el tejido sinovial. Sin embargo, también se puede manifestar con compromiso extra articular como: nódulos reumatoides, afectación pulmonar, epiescleritis, uveítis, vasculitis y/o evento cardiovascular. La AR, como ocurre con el resto de las EAI afecta predominantemente a mujeres con una relación entre el 2:1 y el 4:1 (15–17).

Su etiología es multifactorial, aunque desconocida, los aspectos genéticos influyen hasta en un 60% en su inicio y desenlace. El restante porcentaje corresponde a la participación del medio ambiente, mezclas culturales, hormonas, condición del sistema inmunológico y mecanismos epigenéticos (18).

2.2 Artritis reumatoide en Colombia

Según un estudio descriptivo de la situación de la AR en Colombia, realizado por el MSPS, en el año 2016 (9), el grupo de edad con mayor proporción de casos se encuentra en el rango entre 50 y 69 años. El diagnóstico de la enfermedad es más frecuente en mujeres (85%) que en hombres (15%), con una razón mujer hombre 5:1.

El promedio de edad al momento del diagnóstico es 38 años, un pequeño porcentaje de pacientes fue diagnosticado antes de los 30 años y otro porcentaje después de los 50 años.

2.2.1.1 Prevalencia en Colombia

En Colombia la prevalencia de AR es de 0,2 casos por cada 100 habitantes, para el 2016. Fue mayor en Bogotá D.C. y los departamentos del eje cafetero (Antioquia, Quindío, Caldas y Risaralda).

2.2.1.2 Incidencia en Colombia

En Colombia la incidencia para el 2016 fue de 10.4 casos por cada 100.000 habitantes. Los departamentos con mayor incidencia fueron Bogotá, Córdoba y Meta, seguidos por Norte de Santander, Boyacá y Nariño (19). Durante este periodo, la zona de los litorales, Guajira, Chocó, Vaupés, Vichada, Guainía y Guaviare no reportó casos de incidencia de AR.

2.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

2.3.1 Susceptibilidad genética

En la etiopatogenia de la enfermedad existen factores genéticos que predisponen al desarrollo de la misma. Desde 1978, es sabido que los pacientes caucásicos con AR tienen mayor frecuencia del antígeno de histocompatibilidad HLA DR4 (20). El proyecto del Genoma Humano permitió observar en años posteriores que distintos subtipos del HLA DR4 (0401, 0404, 0405, 0408), del HLA DR1 (0101,0102), del DR6 (1402) y del DR10 (1001) comparten una secuencia de aminoácidos particular conocida con el nombre de “epítoto compartido”. Este epítoto en las poblaciones caucásicas de Europa y EEUU confiere no sólo susceptibilidad para padecer AR sino que también influye en el pronóstico y en la severidad (21,22). De esta forma, los individuos que tienen la secuencia de aminoácidos leu-glu-lis-arg-ala en los residuos 67, 70, 71, 72 y 74 tienen mayor incidencia y prevalencia de AR que aquellos que no tienen este epítoto (23). Esta secuencia es encontrada en DR4 y DR14 y algunas cadenas β de DR1. Las cadenas β del DR4 que más se encuentran asociadas con AR son las *0401, DR- β *0404, DR- β *0101 y DR- β *1404.

Cada vez aumenta la evidencia científica con respecto al componente genético de la AR. Estudios realizados en gemelos monocigotos evidencian que estos presentan alta concordancia entre 12 al 15% para desarrollar AR, mientras que los gemelos dicigotos presentan un 3.5% (24–26).

Además en familiares de primer grado de pacientes con AR se encuentra un aumento en la incidencia de otras enfermedades de origen autoinmune como espondilitis anquilosante, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, sarcoidosis, psoriasis, artritis psoriasica, granulomatosis y

poliangeitis, asma y polimialgia reumática, la presencia de aparición de AR o LES en familiares de primer grado en pacientes con AR, luego del ajuste de los factores medioambientales, fue casi cuatro veces superior comparado con la población general (OR 3.59, CI 95% 2.94-4.37) (27).

En la actualidad se propone que las EAI poseen un perfil genético común para diversas enfermedades y especialmente para AR. Mediante el análisis de datos de pacientes se han descrito y reportado genes relacionados no solo con susceptibilidad genética sino con resistencia a desarrollar ciertas patológicas de origen autoinmunes. Tokuiro *et al.* reportaron una fuerte asociación para AR en polimorfismo que afecta elementos reguladores en sitios de unión para RUNX1 en el cromosoma 5p31 (28).

La epigenética definida como el conjunto de mecanismos que influyen en la expresión de los genes, sin modificar las secuencias de DNA, tiene un rol importante en esta patología, debido a que involucra metilación de DNA y la acetilación de las histonas, dos procesos que contribuyen a la regulación de las vías inmunológicas involucradas en la fisiopatología de la AR. La modificación epigenética está caracterizada por cambios en la expresión genética sin alteración de la secuencia de los nucleótidos.

Este proceso a su vez, deriva de una modificación postranslacional de las moléculas ligadas al ADN y de una represión postranscripcional de la proteína diana que codifica los genes. Este último proceso esta mediado por un amplio número de pequeños RNA no codificados, incluidos micro RNA (miRNA). Los miRNA pueden degradar/desestabilizar al mRNA diana (gen de interferencia) o inhibir la síntesis proteica y de esta forma, regular importantes vías y procesos como: ciclo celular, diferenciación, proliferación y apoptosis (29,30).

La pérdida de la regulación de algunos miRNAs se ha encontrado en algunas enfermedades (31,32), dentro de ellas las autoinmunes incluyendo la AR donde también se detecta una activación de leucocitos y la producción de citoquinas que a su vez contribuyen al componente inmunológico de la sinovitis (33,34).

2.3.2 Factores ambientales y hormonales

Actualmente la investigación científica intenta dilucidar los factores de riesgo de la AR y de esta forma dar respuestas sobre los posibles causas de esta enfermedad de tan alto impacto individual y social.

Entre los factores de riesgo ambientales encontramos agentes químicos, microbiológicos y físicos que han sido asociados con AR y con EAI (20). Dentro de los factores químicos se encuentran los solventes orgánicos, que presentan moléculas de carbono dentro de su

estructura. Son utilizados frecuentemente como blanqueadores de ropa (ej. tetracloroetileno, percloroetileno), pinturas (ej. tolueno y turpentina), removedores de esmalte de uñas como (ej. acetonas, metilacetato, etilacetato), removedores de manchas (ej. hexano, petróleo, éter), detergentes (ej. citrus terpeno) y perfumes (ej. etanol) (35).

Desde el punto de vista microbiológico, la respuesta IgM ante algunas infecciones bacterianas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* muestra relación con el la inflamación en el inicio temprano de AR (36,37). En el caso de *Proteus mirabilis* se ha establecido una asociación basada en similitudes estructurales entre epítopes propios y de la bacteria como son el epítope compartido, mencionado previamente, de HLA asociado a la AR (HLA-DRB1*01:01.*04:01, *04:04, *04:05, principalmente) y la hemolisina de la bacteria, y por otro lado el colágeno tipo XI del hospedero y la ureasa de la bacteria (38,39). La AR también ha sido asociada con la presencia del virus de la hepatitis B, adicionalmente se ha evidenciado que los pacientes con AR presentan elevación de carga viral del Epstein-Barr comparado con controles sanos (40–42)

Desde el punto de vista hormonal, el riesgo de AR aumenta con la nuliparidad. Durante el tercer trimestre del embarazo se produce con frecuencia remisión de la enfermedad, sin embargo en la etapa postparto la enfermedad puede volver a exacerbarse (43). El riesgo de AR puede reducirse durante el periodo de lactancia alrededor de un año (44).

El Antígeno Humano Leucocitario (HLA) materno-fetal, puede estar interactuando con la posibilidad de manifestaciones de AR. En un estudio americano, mujeres con AR, lograron mayores tasas de remisión durante el embarazo cuando existió disparidad materno-fetal en el antígeno HLA clase II (23). Tal disparidad puede llegar a producir el bloqueo de anticuerpos del complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II, estos antígenos inhiben la activación de clones de células T, esenciales para poner en marcha la sinovitis.

Los hombres con AR frecuentemente tienen valores bajos de testosterona. Esto fue analizado en un estudio de medición de testosterona en 104 hombres con AR frente a 99 controles sanos. En la mayoría de los pacientes (32% vs 7%) se encontraron niveles de testosterona bajos cercanos a los visto en hipogonadismo (24).

Bajos niveles de la hormona dehidroepiandrosterona y altas concentraciones de estradiol han sido encontrados en hombres con AR. Un efecto que no está relacionado con la terapia con corticoides (25).

El fenotipo de la enfermedad también cambia en hombres y mujeres. Los pacientes de sexo masculino tienen un inicio tardío de la enfermedad, suelen tener con mayor frecuencia Factor Reumatoide (FR) y títulos elevados de Anticuerpos anticitrulina (Anti-CCP). Los

pacientes hombres tienen con mayor frecuencia antecedentes de tabaquismo y poseen epítipo compartido, factores asociados a peor pronóstico (23).

2.3.3 Tabaquismo

Fumar es un fuerte factor de riesgo y predictor en pacientes con AR establecida, particularmente en pacientes con la presencia de epítipo compartido (23,45). La magnitud del impacto de fumar en estos pacientes, fue estudiada en una Cohorte retrospectiva utilizando datos de 370.000 mujeres. Mujeres que fumaban al menos 25 cigarrillos diarios por más de 20 años tenían un riesgo relativo (RR) de 1.4 para desarrollar AR comparadas con aquellas que nunca habían fumado (46).

Adicionalmente, un análisis multivariado reveló que los años de tabaquismo activo están asociados con el aumento del riesgo, no así el número de cigarrillos por día. Una asociación similar entre tabaquismo y AR se encontró en gemelos monocigóticos y dicigóticos (24).

Además del incremento de la susceptibilidad a la enfermedad, el tabaquismo aumenta la severidad (18,47). Comparados con aquellos que nunca han fumado. De esta forma los pacientes con ≥ 25 paquete/año, presentan mayor predisposición para factores de mal pronóstico: seropositividad, presencia de nódulos reumatoides, o la presencia de erosiones radiográficamente (48).

En un estudio de casos y controles realizado en Dinamarca, que buscaba evaluar la influencia genética en la AR: Aquellos pacientes que solo presentaban positivización para epítipo compartido tenían mayor riesgo de AR con Anti-CCP positivo pero no para AR con Anti-CCP negativo. El OR para AR con Anti- CCP positivo fue de 17.8 (IC 95% 11-29).

Se observaron fuertes efectos en la combinación de susceptibilidad genética y ambiental. Como marcado incremento de AR Anti-CCP positivo en aquellos que presentaban, además, epítipo compartido, de la siguiente forma (49):

- Fumadores pesados (OR 53, IC 95% 18-154)
- Bebedores de café pesados. (OR 53, IC 95% 16-183)
- Usuarios de Anticonceptivos orales. (OR 45, IC 95% 15-131)
- Obesidad (OR 3.5, CI 95% 1.7-6.9)

Los autores daneses concluyeron que se debería hacer una diferenciación entre la AR y los valores positivos de Anti-CCP dado que los dos subtipos de enfermedad representan entidades diferentes.

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.4.1 Presentación clínica inicial

La AR es una patología de curso heterogéneo. Sin embargo, la manifestación más típica de la AR es el compromiso poliarticular con un inicio gradual. En algunos pacientes se puede presentar como inicio agudo con desarrollo del dolor de forma intermitente o migratoria, en otros pocos casos se puede presentar como mono articular.

Los síntomas predominantes son artralgiás y rigidez matutina. Las típicas articulaciones afectadas son las metacarpofalanges y las interfalángicas proximales. En la AR se pueden afectar muñecas y metatarsofalanges sitio donde frecuentemente puede iniciar la artritis. Otros sitios de afectación de membrana sinovial son los tobillos, hombros y rodillas.

El diagnóstico de la AR temprana es un reto, ya que se deben hacer diagnóstico diferencial con artritis reactivas, espondilo artropatías, artrosis entre otras. En AR temprana con síntomas de menos de 6 meses de duración 40% de los pacientes tienen erosiones al momento de la presentación, un 60% presentan enfermedad erosiva el primer año y un 75% al segundo año.

El curso de la evolución clínica de la AR puede modificarse cuando se inicia tratamiento oportuno y adecuado. Es importante resaltar que los criterios diagnósticos del año 1987, no fueron desarrollados para la AR establecida, de esta forma, los criterios del ACR/EULAR 2010 aumentaron la sensibilidad y la especificidad.

Aunque los síntomas iniciales de la AR, se pueden solapar con síntomas de otras patologías, como se mencionó anteriormente, en el momento se cuentan con importantes ayudas diagnósticas tales como anticuerpos anti-CCP y las ayudas imagenológicas como el US y la RMN, que permiten la detección temprana de la sinovitis, tenosinovitis, entesitis, y/o erosiones óseas.

2.4.2 Historia Natural de la artritis reumatoide

Como se ha mencionado previamente, la AR es una enfermedad heterogénea, que puede iniciar de forma abrupta con marcada limitación funcional en el paciente, así como puede tratarse de una enfermedad lentamente progresiva, sin presencia de erosiones. El grado de deformidad es variable desde imperceptible hasta llegar a la disfunción de la articulación

generando invalidez severa, incapacidad laboral absoluta e incluso disminuir la expectativa de vida.

2.4.3 Definición de artritis reumatoide temprana

En el año 1997 se definía a AR temprana como aquella de hasta 7 a 8 años de evolución (28). Afortunadamente, reumatología es una especialidad dinámica que avanza constantemente y el tiempo se ha convertido en el principal factor pronóstico. Hoy en día la AR temprana se define como aquella que presenta una evolución clínica inferior a 12 meses, desde el inicio de los síntomas. En un sentido más estricto se puede dividir en AR muy temprana (< 3 meses).

2.4.4 Criterios diagnósticos

Aunque el diagnóstico temprano de la AR no es fácil, debido a hallazgos clínicos inespecíficos o los marcadores serológicos negativos. En septiembre de año 2010 el *American College of Rheumatology* (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) actualizaron los criterios diagnósticos de AR de 1987 con el fin de aumentar sensibilidad y especificidad y de esta forma permitir el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. Se basan en el compromiso articular, FR y/o Anti-CCP, los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Como se puede ver en la Tabla 1, la suma total ≥ 6 según los siguientes criterios, clasifican a un paciente con AR definitiva. Los criterios se pueden cumplir de forma retrospectiva o prospectiva.

Tabla 1. Criterios diagnósticos según ACR/EULAR 2010 para AR.

Criterio	Puntuación
<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y Anti-CCP negativos	0
FR y/o Anti-CCP positivos bajos (< 3 VN)	2

FR y/o Anti-CCP positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACR: American College of Rheumatology; **EULAR:** European League against Rheumatism
Fuente (16).

2.5 REMISIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE

En una patología con las características que hemos descrito previamente, la remisión de la AR es el objetivo terapéutico ideal, así como los objetivos iniciales son aliviar el dolor y la inflamación, la prevención del daño estructural y si es posible restaurar las alteraciones de la capacidad funcional de forma interdisciplinaria con otras especialidades médicas. La remisión se define mediante criterios estrictos que permitan diferenciar la presencia o ausencia de actividad y que sean lo suficientemente fiables que puedan apoyar decisiones terapéuticas (50,51). La remisión está determinada por los criterios que podemos observar en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Criterios preliminares del ACR de remisión clínica de la AR.

<i>Se deben cumplir al menos 5 de los 6 criterios durante 2 meses consecutivos.</i>	
1. Rigidez matutina ausente o no mayor a 15 minutos	
2. Ausencia de cansancio	
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis	
4. Ausencia de dolor articular a la presión o a la movilidad	
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial	
6. Velocidad de sedimentación < 30 mm en mujeres y 20 mm en varones	

ACR: American College of Rheumatology; **EULAR:** European League against Rheumatism
Fuente (50)

Tabla 3. Criterios de remisión clínica de AR, según el ACR/EULAR 2010

Definición categórica (se deben todos los criterios)
1. Articulaciones dolorosas ≤ 1
2. Articulaciones inflamadas ≤ 1
3. PCR ≤ 1 mg/dl
4. Valoración de actividad por el paciente ≤ 1 (en escala de 0-10)
Definición basada en un índice
SDAI ≤ 3.3 o DAS 28 ≤ 2.6

ACR: American College of Rheumatology; **EULAR:** European League against Rheumatism

Fuente (50)

La remisión clínica de la AR, no implica necesariamente que el compromiso erosivo se detenga. Lo anterior está descrito en un estudio retrospectivo de 187 pacientes que llegaron a la remisión durante 6 meses, en quienes se evidenciaron erosiones en el 14% durante el tiempo de seguimiento (49). Sin embargo implica restauración de las capacidades funcionales del individuo.

Lograr la remisión sin el uso de terapia combinada con FARMES, es una situación bastante infrecuente. Un ejemplo de esto es un estudio de 191 pacientes tratados desde el comienzo con FARMES y luego de un año el 25% cumplía criterios para la remisión después de 3 años de tratamiento y el 20% después de 5 años de terapia con FARMES (50).

Remisión sostenida, es un término con bastante impacto en la evolución clínica del paciente. Fue determinado mediante consenso en las guías de EULAR para el tratamiento de AR. Se define como un mínimo de 6 meses con DAS 28 ≤ 2.6 , en tres mediciones consecutivas. La remisión sostenida sí está asociada a la reducción de progresión radiográfica (52).

2.5.1 Modelos de predicción de remisión en artritis reumatoide

Los factores predictores son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o imagenológicos, presentados al inicio de la enfermedad y que proporcionan información prospectiva acerca de la evolución clínica de la enfermedad de cada paciente. De esta forma, se puede caracterizar al paciente y posteriormente guiar las decisiones terapéuticas o exámenes complementarios.

Los factores predictores permiten definir tres puntos importantes en el manejo de pacientes con AR:

1. Clasificación: Permite caracterizar a los pacientes en grupos homogéneos.
2. Tratamiento: facilitan la elección terapéutica más apropiada para cada paciente, según mecanismo de acción. Adicionalmente permite comparar resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
3. Prevención: El conocimiento de los factores pronósticos, nos permite abordar al paciente de forma temprana y poner en marcha acciones preventivas específicas.

En un sentido más estricto se puede hablar de factores pronósticos no modificables y modificables.

- Factores pronósticos no modificables: género, edad, FR, Anti-CCP, Epítope compartido.
- Factores pronósticos modificables: reactantes de fase aguda como: velocidad de eritrosedimentación globular (VSG); proteína C reactiva (PCR), DAS-28; HAQ (*Health Assessment Questionnaire*, por sus siglas en inglés); esquemas terapéuticos.

En la literatura encontramos que los factores pronósticos pueden subdividirse, según el rol que cumplan en la evolución clínica de la AR, según: progresión funcional, radiológica, remisión clínica y/o mortalidad.

Ahora bien, el tema de interés es la remisión clínica, debido a que es esta la que, generalmente, es considerada sinónimo de mínima respuesta inflamatoria activa; con un conteo articular bajo, ausencia de sinovitis y normalización de la VSG y PCR. Sin embargo, en la práctica clínica encontrar este escenario pareciese utópico.

Se encontraron estudios en la literatura que hablan sobre factores pronósticos de la AR establecida. Donde los factores pronósticos se comportan como factores predictores de la remisión de la enfermedad. Es el caso de una revisión sistemática llevada a cabo por Wanruchada *et al.* (53), quienes demuestran que la magnitud de la asociación de cada factor pronóstico con la remisión clínica, actúa en función del diseño y los pacientes incluidos en cada modelo. Identificando tres grupos de factores: sociodemográficos, asociados a la enfermedad y asociados al tratamiento. Aunque aporta valiosa evidencia, el estudio se realizó siguiendo los criterios del ACR/EULAR de 1987.

2.5.1.1 Predicción en AR temprana

Mediante un estudio observacional se realizó el seguimiento de una cohorte de 191 pacientes con AR temprana, durante cinco años. Evaluando los factores de predicción a los tres y a los cinco años. El promedio de duración de la enfermedad en estos pacientes fue de 3.3 meses. El principal desenlace fue la remisión clínica mediante DAS-28. No se evidenciaron como factores pronósticos la edad o género en este estudio. Sin embargo, a los tres años de seguimiento, el DAS-28 < 4 inicial, aumentó en el cuestionario de escala de salud (HAQ por sus siglas en inglés), el índice de Ritchie < 17 y PCR < 14.5 se evidenciaron como factores pronósticos independientes de la AR temprana. A los cinco años el estudio evidencio que además de los anteriores factores se encuentra: seronegatividad en el FR, rigidez matinal < 60 min y un índice radiográfico de Sharp–van der Heijde modificado < 4. (54).

2.6 CLINIMETRIA

En la AR, no existe una medida única disponible para la evaluación de la actividad clínica ni del estado funcional del paciente. Las medidas de la actividad clínica surgen de la necesidad de establecer una forma objetiva para evaluar la funcionabilidad del paciente, así, como evidenciar las repercusiones en cuanto a la discapacidad y mortalidad (55)

Tanto para el especialista, para el pacientes y por supuesto para el sistema de salud, la evaluación constante del estado funcional de paciente, representa una forma de predecir el comportamiento de la enfermedad corto y mediano plazo de esta forma evidenciar el daño estructural y a largo plazo intentar predecir la posible discapacidad física y mortalidad.

2.6.1 Evaluación del estado global por parte del médico y del paciente.

Las evaluaciones globales corresponden a una medida subjetiva, que usualmente se realiza por medio de la escala análoga visual, ej.: Likert. En si misma arroja poca información sin embargo cuando se completan con el resto de medidas arroja se puede dar una estimación sobre el estado global del paciente.

2.6.2 Cuestionarios

El HAQ (Health Assessment Questionnaire, por sus siglas en inglés) fue desarrollado hace más de dos décadas, con el objetivo de evaluar la funcionalidad y modificar el tratamiento instaurados según su evolución. El HAQ es un cuestionario auto aplicado que evalúa 20 actividades cotidianas clasificadas en 8 categorías las cuales el paciente responde en 4 categorías de 0 a 3 en donde 0 es ninguna dificultad, 1 es alguna dificultad, 2 gran dificultad y 3 significa que la actividad es imposible de realizar (56)

2.6.3 Puntaje de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score DAS)

El DAS combina las medidas únicas en una sola variable continua para medir la actividad de la AR, es un método relativamente sencillo para medir la actividad durante la práctica clínica y en cada control del paciente. El DAS-28 es un índice modificado del original en él se incluyen articulaciones inflamadas y dolorosas, un parámetro de respuesta de inflamación sistémica VSG y PCR y la evaluación de salud global por escala análoga visual tanto del médico como del paciente (57).

2.7 EVOLUCION CLINICA

2.7.1 Progresión funcional

El daño articular es un importante componente de la discapacidad en la AR establecida como en la temprana. El daño articular y la limitación aumenta con la duración de la enfermedad. Las erosiones yuxtaarticulares es un importante indicador del daño progresivo. El daño articular es evaluado mediante los métodos de Larsen y Sharp es el 14% del máximo daño posible en AR de menos de cinco años de evolución.

2.7.2 Imagenología

El manejo de un paciente con AR temprana es muy importante la eficacia y prontitud de los diferentes métodos para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Los rayos X convencionales solo visualizan signos tardíos de una enfermedad que ha estado activa previamente. Por su parte la RMN y ecografía son herramientas altamente sensibles para la detección de sinovitis y cambios destructivos tanto a nivel óseo como sinovial. La RMN proporciona imágenes en diferentes planos, carece de radiación ionizante.

2.7.3 Comorbilidades

Las comorbilidades en AR son un punto importante en esta patología ya que aumentan la morbi-mortalidad. Así como la AR las comorbilidades también debe ser detectadas tempranamente, las principales comorbilidades en los pacientes con AR incluyen en orden de frecuencia: enfermedad cardiovascular, infecciones, enfermedad linfoproliferativa, gastrointestinal y osteoporosis. El número de comorbilidades ejerce un importante rol para la muerte prematura (57). Se ha establecido asociación entre la AR y trastornos psicológicos secundarios al estrés continuo del cual son objeto los pacientes debido al dolor crónico, alteraciones funcionales, deformidad y pérdida de la independencia (57) . Los síntomas de base en pacientes con AR pueden enmascarar episodios depresivos mayores (58). La depresión ha sido observada con mayor prevalencia en pacientes con enfermedades crónicas y reumatológicas, siendo de dos a tres veces más común que en la población general (58,59).

2.8 TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de la AR está directamente relacionado con el control de sinovitis y la prevención de la afectación articular y por supuesto con el hecho de categorizar al paciente teniendo en cuenta sus posibles comorbilidades y complicaciones. En estudios observacionales se ha observado que el uso de monoterapia o terapia combinada con FARMES, logran llevar un control más estricto de la enfermedad. (60–67).

Estos medicamentos y estrategias tienen un gran control en la sinovitis y enlentecimiento de los cambios a nivel radiográfico en pacientes con AR.(61–64). Metotrexate (MTX) es la piedra angular del tratamiento contra la AR.

En cuanto a los pilares del tratamiento de la AR debemos tener en cuenta algunos principios:

- Evaluación y seguimiento por un reumatólogo
- Rigurosidad con el manejo y evidenciar de cerca el control de la actividad mediante índices clínicos de actividad. Definiendo al paciente en remisión o actividad mínima de la actividad.
- Inicio de tratamiento con FARMES en todos los pacientes con diagnóstico de AR.

- Uso de terapia antiinflamatoria, incluidos antiinflamatorios no esteroideos. (AINES) y corticoides para ayudar al control de los síntomas, hasta que los FARMES, por su mecanismo de depósito haga su efecto.
- Identificación, manejo y prevención de comorbilidades que pueden llegar a complicar el curso de la enfermedad.

Sin embargo, antes de iniciar tratamiento se deben realizar pruebas pre-tratamiento (68):

- Estudios generales: cuadro hemático, evaluación de función renal, hepática, así como la evaluación de reactantes de fase aguda como VSG y PCR.
- Tamizaje para hepatitis B y C, antes del inicio de FARMES convencionales y/o biológicos y tofacitinib.
- Tamizaje oftalmológico en pacientes que inicien tratamiento con antimaláricos.
- Estudios de Tuberculosis latente (Radiografía de tórax y prueba de tuberculina)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), constituyen un grupo heterogéneo de fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias que un espectro variado de toxicidad y eficacia y hace parte del tratamiento sintomático de la AR. Por sus propiedades farmacológicas los AINES, desempeñan un rol importante en el manejo sintomático de la AR, a pesar que no modifican la historia natural de la enfermedad no protegen el daño tisular, si reducen el dolor y la inflamación articular, que permite mantener la capacidad funcional del paciente (69). Además de las propiedades para bloquear de manera reversible o irreversible la ciclo oxigenas COX-1 y COX 2, los AINES tienen la capacidad de inhibir la activación transmembrana de células pro inflamatorias, de bloquear el reclutamiento de los polimorfo nucleares en los sitios de inflamación por modulación en la expresión de las moléculas de adhesión celular, de bloquear la liberación de radicales libres de oxígeno y la de granulación de polimorfos nucleares y basófilos (70).

2.8.1 Estrategia *Treat to Target*

Uno de los principales objetivos en relación al tratamiento de pacientes con AR, es lograr la remisión de la enfermedad. En este sentido se ha configurado el concepto de la estrategia *treat-to-target*, aplicada cuando la enfermedad es diagnosticada y la cual propone inicio de terapia oportuna, segura y un seguimiento estrecho (incluyendo entre otros, la evaluación de clinimetría y verificación previa del perfil de seguridad) en los pacientes comprometidos, hasta bajar actividad de la AR y lograr la remisión clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

1. Identificar los factores sociodemográficos, clínicos, bioquímicos e imagenológicos que podrían predecir el estado de remisión clínica en adultos con AR temprana que se encuentran recibiendo FARMES.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar qué características sociodemográficas pueden influenciar la remisión clínica en pacientes con AR temprana quienes se encuentran en terapia con FARMES, con tiempo de seguimiento de al menos 24 semanas.
2. Identificar factores clínicos y bioquímicos que puedan impactar en lograr y mantener la remisión clínica en pacientes con AR temprana quienes se encuentran en terapia con FARMES, con tiempo de seguimiento de al menos 24 semanas.
3. Determinar si existe relación entre hallazgos imagenológicos en AR temprana y remisión clínica en pacientes con AR temprana quienes se encuentran en terapia con FARMES, con tiempo de seguimiento de al menos 24 semanas.

4 METODOLOGÍA

El tipo de estudio llevado a cabo fue una revisión sistemática de la literatura (RSL) de estudio de factores pronósticos. Dos autores (NC y DJ) realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas especializadas en ciencias de la salud: PubMed, Embase, Cochrane, Scopus, LILACS y Web of Science. Teniendo en cuenta los lineamientos de las guías PRISMA (71). Anexo A.

4.1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

No se tuvieron en cuenta límites del idioma, el periodo de publicación se limitó a estudios a partir de enero de 2011 hasta octubre de 2017 explicado por la actualización de los

criterios del ACR/EULAR 1987 en el año 2010. La búsqueda se realizó en PubMed, Scopus, Embase, Cochrane, Web of Science y LILACS, con los términos MeSH y palabras claves “early rheumatoid arthritis” OR “early onset rheumatoid arthritis” AND “remission” OR “disease free survival” OR “event free survival” OR “progression free survival”, “disease regression” OR “spontaneous regression” and “prognosis” OR “incidence” OR “mortality” OR “predict” OR “followup stud”. Los resultados de la búsqueda se exportaron al gestor bibliográfico *Mendeley*® y posteriormente se transfirieron al programa *DistillerSR*® *Evidence Partners, Ottawa, Canadá*.

4.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

4.2.1.1 Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión de los estudios para la RSL debían presentar las siguientes características:

- Diagnóstico de AR temprana (curso clínico igual o menor a 12 meses)
- Cumplimiento de criterios diagnóstico de ACR/EULAR 2010
- Estudios con pacientes quienes estuvieran recibiendo terapia con FARMES o medicación biológica.
- Evaluación la remisión clínica medida mediante DAS-28: ≤ 2.6 , con seguimiento no inferior a 24 semanas, como desenlace.

4.2.1.2 Criterios de Exclusión

- Estudios con pacientes que presentarán más de una enfermedad autoinmune.
- Estudios que incluyen pacientes con AR establecida.
- Estudios que no evaluaban la actividad de la enfermedad utilizando la escala DAS-28.
- Estudios que incluyeran pacientes embarazadas o en etapa de lactancia.

4.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

4.3.1 Extracción de datos

La evaluación de los datos fue desarrollada por dos revisores independientes, los artículos fueron evaluados por títulos y resúmenes de las publicaciones, se empleó el Software pago: *DistillerSR*®, *Evidence Partners, Ottawa, Canadá*, Los artículos fueron rechazados si no se cumplían los criterios de elegibilidad y un revisor secundario, reumatólogo experto en AR, fue consultado cuando los criterios de elegibilidad no estaban claros. Las referencias de los artículos que parecían ser relevantes en términos de definición de la enfermedad, cumplimiento de criterios y medición de desenlace, fueron consideradas. La extracción de datos se realizó de forma manual en el programa Excel. El criterio para la extracción de las variables fue la plausibilidad, que respondieran la pregunta PICOT y que pudieran caracterizar de forma precisa al individuo.

4.3.2 Evaluación de la calidad.

Se realizó la evaluación de la calidad de los estudios completos, no solo el desenlace, mediante la herramienta de uso libre, *Quality Assessment for Prognostic Studies* (72). La cual se trata de un índice desarrollado y validado para estudios pronósticos en revisiones sistemáticas de la literatura y consiste en el análisis de 6 dominios: participación en el estudio, deserción del estudio, medición del factor pronóstico, medición del desenlace, medición de variables de confusión y análisis. Cada dominio presenta de 3 a 7 criterios. Cada criterio debe responderse con “sí” (si el criterio está presente), “no” (si el criterio está ausente) “incierto” (si el dato no es claro). Lo estudios que más cumplan los criterios, son que los que tienen riesgo de sesgo más bajo (72) *ver Anexo C*.

4.3.3 Síntesis de datos

Para realizar el resumen de los datos, se realizó la estratificación en 6 categorías: 1) sociodemográfico y estilo de vida; 2) biomarcadores genéticos, 3) clínicos; 4) laboratorio y radiografía 5) clinimétrico y 6) respuesta al tratamiento. La asociación entre predictores y remisión fue expresada en Odds Ratio (OR) o coeficiente de correlación, con su correspondiente intervalo del confianza (IC) del 95%.

5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El MSPS, según resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, en su artículo 11 clasifica la investigación en humanos en tres categorías: Investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo (73).

El presente trabajo se considera sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El desarrollo de la propuesta se basó en los principios fundamentales de la ética: respeto por las personas, justicia y beneficencia. En este manuscrito prevalece la obligación no solo legal, sino moral de respetar la propiedad intelectual, por lo cual se reconoce y respeta el buen nombre de los autores de cada uno de los escritos y los trabajos consultados en las diferentes fuentes.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Inicialmente se identificaron un total de 1.745 estudios, de ellos fueron identificados 340 documentos duplicados. De los 1405 se descartaron 1293 que por título y resumen finalmente 112 artículos fueron considerados para cribado. Después de esta exclusión, 75 estudios fueron descartados debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. De estos, 18 fueron excluidos porque correspondían a resúmenes llevados a congresos o porque los pacientes con AR temprana no cumplían los criterios del ACR/EULAR 2010. Finalmente, 19 artículos, contenían datos interpretables, cumplían con los criterios de elegibilidad y fueron evaluados en su totalidad, el flujograma se puede ver en la Figura 1. La Tabla 4. Correlaciona los factores pronósticos predictivos con el estudio.

Las características y la calidad de la evidencia de los estudios incluidos se encuentran en las Tablas 5 y 6, respectivamente. La mayoría de los estudios seleccionados, fueron de cohorte: 10 de tipo prospectivo, dos de tipo retrospectivo; cinco cohortes usaron información de ensayos clínicos controlados (ECC): PREDICT (74), CARDERA (75), tREACH (76), TEAR (77) y

ERAN (78); y dos de los estudios fueron de casos y controles. El rango de seguimiento de los estudios fue entre seis meses a cinco años.

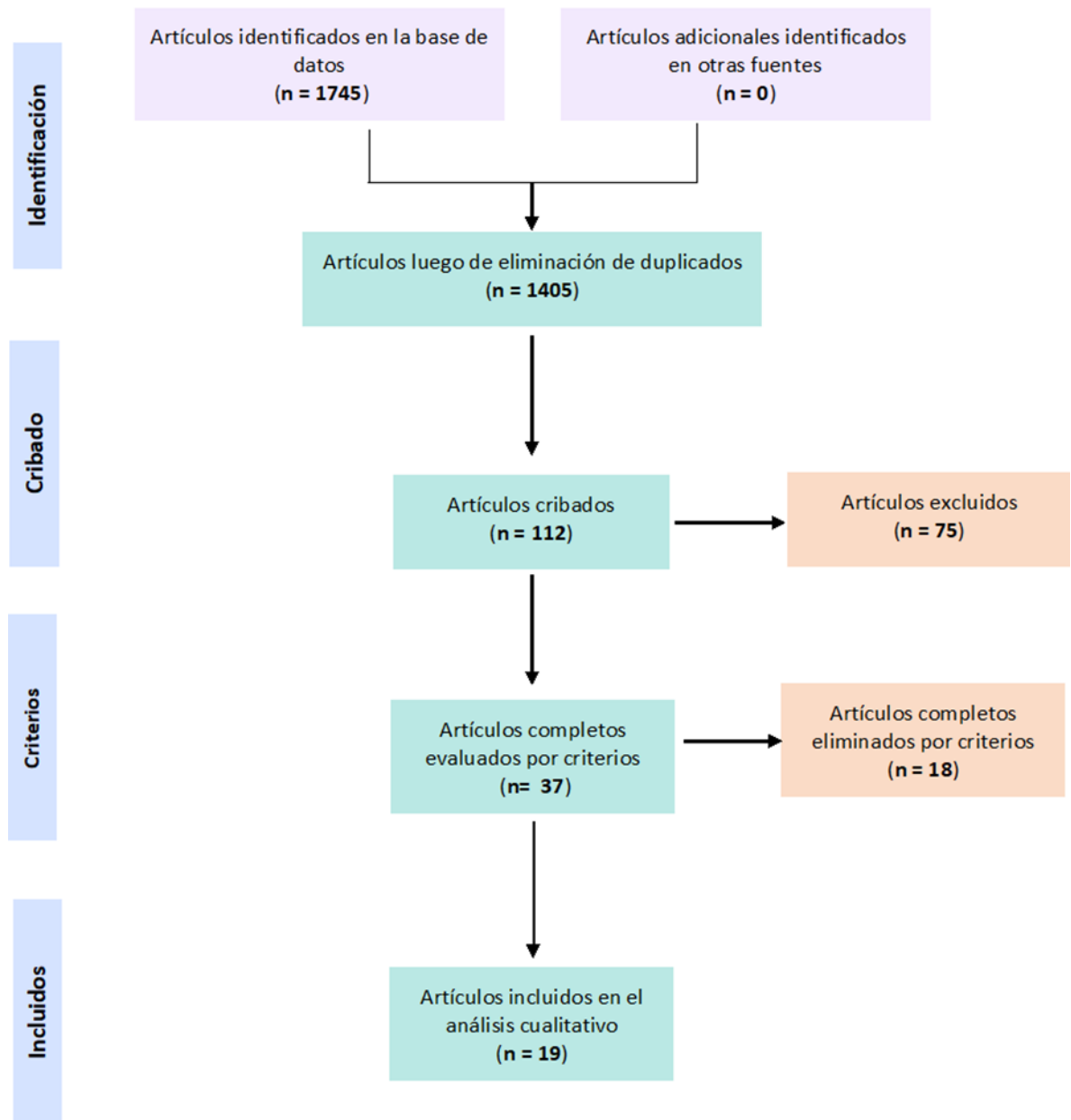


Figura 1. Proceso de selección de los artículos del estudio. Siguiendo las guías PRISMA para revisiones sistemáticas.

Tabla 4. Resumen de factores pronósticos según estudio

Predictor	Autor. Año (Ref.)
Sexo	
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)
	Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79) Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78) Choy <i>et al.</i> 2014 (80) Rannio <i>et al.</i> 2016 (81) Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82) Arnold <i>et al.</i> 2014 (83) Kuriya <i>et al.</i> 2014 (89)
Edad	
	Arnold <i>et al.</i> 2014 (83) Curtis <i>et al.</i> 2013 (77) Arnold <i>et al.</i> 2014 (83) Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84) Rannio <i>et al.</i> 2016 (81) Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78) Choy <i>et al.</i> 2014 (80) Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82) Bird <i>et al.</i> 2017 (74) Hruskova <i>et al.</i> 2016 (85)
IMC	
	Schulman <i>et al.</i> (86) Curtis <i>et al.</i> 2013 (77) Bird <i>et al.</i> 2017 (74) Sandberg <i>et al.</i> 2014 (87) Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)
Peso	
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)
DAS-28 inicial	
	Bird <i>et al.</i> 2017 (86) Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82) Curtis <i>et al.</i> 2013 (77) Rannio <i>et al.</i> 2016 (81) Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79) Arnold <i>et al.</i> 2014 (83) Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)

Largo tiempo en lograr la remisión	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)
CAD-28 < 5	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
Duración de la enfermedad	
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)
VSG	
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
	Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)
Serología para FR	
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)
	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i>
Serología para Anti-CCP	
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)
	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i>
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)
Serología negativa para ANA	
	Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i>
	Quintana-Duque/ Caminos <i>et al.</i> 2016 (88)
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)
SVdH	
	Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)
Reducción salud mental inicial	
	Euesden <i>et al.</i> 2017 (75)
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)
PGA inicial	
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)
HAQ inicial	
	Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)

	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
	Steunebrink <i>et al.</i> (90)
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)
Dolor	
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)
Inicio temprano con MTX sc	
	Harris <i>et al.</i> 2013 (91)
Diminución de corticoide	
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)
TTIF	
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)
	Harris <i>et al.</i> 2013 (91)
	Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)
	Kuijper <i>et al.</i> 2016 (92)
FARMEs ≤ 3 meses	
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)
FIN-RACo régimen	
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)
NR: no reportado; miR-125b: Micro ácido ribonucleico-125b; IMC: índice de masa corporal; FR: factor reumatoide; Anti-CCP: Anticuerpo péptido anticitrulina; ANA: Anticuerpos antinucleares. VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C Reactiva; DAS-28:28 índice de actividad clínica de las 28 articulaciones (<i>Disease Activity Score</i> , por sus siglas en inglés,); HAQ: cuestionario de escala de salud (HAQ <i>Health Assessment Questionnaire</i> , por sus siglas en inglés <i>Physician Global Assessment</i> , por sus siglas en inglés) CAD28: conteo articular doloroso de las 28 articulaciones); SvdH Sharp–van der Heijde;; ; TTIF: triple terapia inicial con fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad; MTX: metotrexate; HCQ: hidroxicloroquina; SSZ: sulfasalazina; FARMEs: fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad. Régimen FIN-RACo: (MTX+SSZ+HCQN).	

Tabla 5. Características de los estudios

Autor, año (Ref.)	País	Diseño de estudio	Muestra (N), (%)	Duración de enfermedad, meses promedio (DS)	Tratamiento (n)	Tiempo de Seguimiento (años)	Tiempo en lograr remisión (semanas)	Remisión (%)
Schulman <i>et al.</i> 2017 (86)	Canadá	Cohorte prospectiva (CATCH)			No MTX ni FARMEsc (145) MTX monoterapia (276) MTX + FARMEsc (445) FARMEscb (+/- MTX) (27) Gc monoterapia (93)	3	NR	36
			Sanos (18.5-24.9)	315 (32)	6.0 (± 3.1)			45
			Sobrepeso (25-29.9)	343 (35)	5.8 (± 3.1)			37
			Obesidad (≥ 30)	324 (33)	6.0 (± 3.0)			26
Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	PREDICT (Australia)	Cohorte (datos usados de ECC)	1017	NR	No MTX ni FARMEsc (48) MTX monoterapia (90) MTX + FARMEsc (146) FARMEscb (+/- MTX) (8) Gc monoterapia (32)	1 y 2	NR	55.4
Euesden <i>et al.</i> 2017 (75)	CARDERA (Reino Unido)	Cohorte (datos usados de ECC)	520	3.3	FARMEsc, FARMEscb, GC (NR)	2	2	NR

Tabla 5. Características de los estudios (continuación)

Autor, año (Ref.)	País	Diseño de estudio	Muestra (N), (%)	Duración de enfermedad, meses promedio (DS)	Tratamiento (n)	Tiempo de Seguimiento (años)	Tiempo en lograr remisión (semanas)	Remisión (%)
Hruskova <i>et al.</i> 2016 (85)	República Checa	Casos y Controles	Casos (58) Controles (54)		MTX (49) HCQN (2) SSZ (4) LFN (1) GC (45)	0.5	24	48.3
Kuijper <i>et al.</i> 2016 (92)	tREACH (Países bajos)	Cohorte (datos usados de ECC)	281	5.5	TTID + GC: (184) MTX monoterapia + GC: (97) TTIF (59); MTX monoterapia + GC: (97)	2	24	57
Quintana-Duque/ Caminos <i>et al.</i> 2016 (88)	Colombia	Casos y Controles	Casos: Vitamina D 25-OH <20ng/ml (n)	22	5.86 (± 3.5)	3	NR	47.9
			Casos: Vitamina D 25-OH >20ng/ml (n)	48	4.37 (± 2.96)			NA
Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	Colombia	Cohorte Prospectiva	159	4.29 (± 3.0)	MTX monoterapia (20) MTX + CQN/HCQN (80) MTX + SSZ (29) GC (105)	3	NR	33.3
Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	Finlandia	Cohorte retrospectiva	611	6 (3-10)	Régimen FIN-RACo**	1	NR	78

Tabla 5. Características de los estudios (continuación)

Autor, año (Ref.)	País	Diseño de estudio	Muestra (N), (%)	Duración de enfermedad, meses promedio (DS)	Tratamiento (n)	Tiempo de Seguimiento (años)	Tiempo en lograr remisión (semanas)	Remisión (%)
Steunebrink <i>et al.</i> 2016 (90)	Países bajos	Casos y controles proveniente de dos cohortes						
		Cohorte I	79 (61.7)	NR	NO FARMES (2) FARMESc (116) FARMESb (5) GCim (4)	1	27	71.9
		Cohorte II	79 (61.7)	NR	NO FARMES (10) FARMESc (104) FARMESb (11) GCim (67).		17	77.3
Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	México	Cohorte prospectiva	107	5 (3.4-7)	GCo (42); MTX monoterapia (20); FARMESc2 (68); FARMESc3 (21); otra combinación (6).	4 y 5	NR	63.6
Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	Italia	Cohorte retrospectiva	37	5.7 (± 3.9)	FARMES	1	54 (± 3.0)	48.6
Sandberg <i>et al.</i> 2014 (87)	Suecia	Casos y Controles	495	5.52 (3.6-8.16)	No tratamiento (20) GC monoterapia (16) FARMESc (459)	0.5	NR	NR
		Casos: sobrepeso/obesidad BMI ≥ 25	170/85	5.76 (3.72-8.16)	No tratamiento (10) GC monoterapia (5) FARMESc (240)			
		Controles peso normal: BMI < 25	240	5.16 (3.36-8.16)	No tratamiento (10) GC monoterapia (11) FARMESc (219)			
Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	Canadá	Cohorte prospectiva (CATCH)	1150	6.11 (±4.81)	FARMESc (NR); FARMESsb (NR); GC (NR)	1	54	28.3

Tabla 5 Características de los estudios (continuación)

Autor, año (Ref.)	País	Diseño de estudio	Muestra (N), (%)	Duración de enfermedad, meses promedio (DS)	Tratamiento (n)	Tiempo de Seguimiento (años)	Tiempo en lograr remisión (semanas)	Remisión (%)
Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	Canadá	Cohorte prospectiva (CATCH)	1809	6.2 (±0.1)	FARMESc (1155); MTX monoterapia (941); FARMESc2 (644); GC (310); FARMESb (155);	1	NR	23.4
		Grupo 1: 16-41	442	6.79 (±0.3)	FARMESc (233); MTX monoterapia (176); FARMESc2 (128); GC (51); FARMESb (30);			26.9
		Rangos de edad Grupo 2: 41-63	899	6.19 (±0.11)	FARMESc (615); MTX monoterapia (515); FARMESc2 (332); GC (159); FARMESb (105);			23.8
		Grupo 3: 64-88	468	5.67 (±0.18)	FARMESc (305); MTX monoterapia (248); FARMESc2 (184); GC (98); FARMESb (20);			19.2
Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	Canadá	Cohorte prospectiva (CATCH)	1840	5.94 (± 3.53)	FARMESc: MTX O LEF ± SSZ ± HCQ (793) MTX monoterapia (549) GC + FARMES (537) FARMESb (39)	< 2	< 108	
						2		11.7
						3		31.7
						4		33.0
						5		35.1
								56.4
Harris <i>et al.</i> 2013 (91)	Canadá	Cohorte prospectiva (CATCH)	1138	6.2 (± 0.1)	FARMES (854); MTX monoterapia (688) MTX SC (307); FARMESb (24) FARMESc (375)	1	24	56

Tabla 5. Características de los estudios (continuación)

Autor, año (Ref.)	País	Diseño de estudio	Muestra (N), (%)	Duración de enfermedad, meses promedio (DS)	Tratamiento (n)	Tiempo de Seguimiento (años)	Tiempo en lograr remisión (semanas)	Remisión (%)
Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	Estados Unidos	Cohorte (datos usados de ECC)	186	9.3 (± 6.0)	TTID; FARMESc + FARMESb	1	24	93
Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	Italia	Cohorte prospectiva	481	6.4 (±3.3)	FARMESc (329); FARMESb (152)	1	54	~34.3
		CART 1		5.8±3.4				
		CART 2		7.7±2.5				
		CART 3		5.5±7.0				
Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	ERAN (Reino Unido)	Cohorte (datos usados de ECC)	661	2 (1. 2)		2	24	30%
		ERAN	467		MTX monoterapia; MTX + CIC; MTX + GC; MTX + CIC + GC			
		Cohorte derivada	194	NR	FARMES; FARMESc2; FARMESc3			
NR: No reportado; CATCH: Canadian Early Arthritis Cohort; ECC: Ensayo clínico controlado; CART: Clínica Artritis Reumatoide Temprana MTX: metotrexate; FARMES: fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad; FARMESc: FARMES en combinación; FARMESb: FARMES biológicos; CIC: ciclosporina; GC: glucocorticoides; GCim: glucocorticoide intramuscular; GCo: glucocorticoide oral; TTIF: triple terapia inicial con fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad; TT: triple terapia; HCQN: hidroxicloroquina; CQN: cloroquina; SSZ: sulfasalazina; LEF: leflunomida; Régimen FIN-RACo: (MTX+SSZ+HCQN).								

Tabla 6. Riesgo de sesgos de los estudios medido a través de QUIPS

Autor. Año. (Ref.)	Participación en el estudio	Deserción del estudio	Medición del factor pronóstico	Medición del desenlace	Medición de variables de confusión	Análisis estadístico y reporte	General
Schulman <i>et al.</i> 2017 (86)	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Euesden <i>et al.</i> 2017 (75)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
Hruskova <i>et al.</i> 2016 (85)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
Kuijper <i>et al.</i> 2016 (92)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Quintana-Duque/Caminos <i>et al.</i> 2016 (88)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Moderado	Moderado
Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Steunebrink <i>et al.</i> 2016 (90)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo
Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sandberg <i>et al.</i> 2014 (87)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Harris <i>et al.</i> 2013 (91)	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado
Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado

6.2 CARACTERÍSTICAS INICIALES

Todos los artículos incluidos, realizaron la medición de índice DAS-28 inicial y posterior al tiempo de seguimiento. La caracterización inicial de los pacientes así como la tasa de remisión obtenida en cada uno de los estudios se resume en la Tabla. 7.

6.3 FACTORES DE PREDICCIÓN DE REMISIÓN

Los factores de predicción de remisión clínica, encontrados se pueden dividir en 6 categorías: sociodemográficas y estilo de vida, clínicas, marcadores genéticos, laboratorio y radiográficos y respuesta al tratamiento. La Tabla 8, resume los factores predictivos de remisión en pacientes con AR temprana.

6.3.1 Características demográficas

Sexo: Ocho estudios analizaron mediante el análisis multivariado, la asociación entre sexo y remisión. Sin embargo, solo en cuatro de ellos se encontró el sexo masculino como factor predictor independiente de remisión clínica cuando se ajustaba a variables de confusión. Bird *et al.* (74), en un estudio tipo cohorte evaluaron un total de 1.017 pacientes con AR temprana, de los cuales el 30% eran de sexo masculino, luego de 24 semanas de seguimiento, el 67.3% de ellos lograron la remisión (OR 2.42, IC 95% 1.46–4.01). Además, Contreras-Yañez *et al.* (79), en su cohorte prospectiva, mediante un análisis de supervivencia evidenciaron aumento de actividad clínica en pacientes con AR temprana en pacientes de sexo femenino, disminuyendo la probabilidad de alcanzar la remisión clínica un 58%. Por su parte, la cohorte prospectiva llevada a cabo por Choy *et al.* (80) y el modelo predictivo desarrollado por la cohorte de Ma MH *et al.* (78), también soportan esta asociación.

Edad: Factor analizado en el análisis multivariado en 10 estudios (Tabla 1), sin embargo solamente, demostró ser un factor independiente de remisión clínica en cuatro cohortes con un N de 3806 (Tabla 8). Choy *et al.* (80), encontraron que la edad guarda una relación inversa con la remisión clínica evaluada mediante DAS-28. Pacientes de menor edad, presentan mayores tasas de remisión OR 0.98, IC 95% 0.96–0.99). Ma MH *et al.* (78), encontraron que en pacientes > 50 años tenían menos probabilidad de lograr la remisión

(OR 0.97, IC 95%: 0.95-0.99). Arnold *et al.* (83), encontraron que el rango de edad con mayor tasa de remisión es el comprendido entre 16 y 41 años. Este grupo presentó mejor tasa de remisión a un año (OR 3.267, IC 95% 2.098- 5.087). El estudio evaluó las comorbilidades (cáncer, depresión, diabetes mellitus, hepatopatías, bronquitis, enfisema, tuberculosis y enfermedad coronaria) como posibles variables de confusión. A su vez, Curtis *et al.* (77), en su cohorte, encontraron que la edad es un factor independiente de remisión clínica y lo incluyeron en sus tres modelos de predicción. Por su parte la cohorte prospectiva de Arnold *et al.* (83) demostraron que el diagnóstico antes de los 41 años, presenta mejores tasas de remisión a un año (OR 3.267, IC 95% 2.098- 5.087).

6.3.2 Estilo de vida

Abstinencia de alcohol: la asociación entre consumo de alcohol y remisión clínica fue estudiada en una cohorte por Bird *et al.* (74), demostraron que la abstinencia de alcohol protege contra la progresión de la enfermedad (OR 3.51, IC 95% 1.68–7.34).

Índice de masa corporal (IMC): Cinco estudios evaluaron como factor independiente predictivo de remisión clínica el IMC (Tabla 1). Sin embargo únicamente, cuatro estudios lo evaluaron como factor independiente luego del análisis multivariado, Tabla 8. La cohorte prospectiva llevada a cabo por Schulman *et al.* (86), demostró que pacientes con AR temprana, que el IMC > 25 tiene un impacto negativo sobre la actividad clínica. Esta cohorte de AR temprana presentó altas tasas de sobrepeso y obesidad (69%).

En pacientes con sobrepeso la reducción para alcanzar la remisión clínica a los tres años fue del 25% mientras que en los pacientes obesos fue de 47%. Evidenciando que tanto el sobrepeso (OR 0.75, IC 95% 0.58-0.98) como la obesidad (OR 0.53, IC 95% 0.39-0.71) son importantes predictores de reducción de tasa de remisión sostenida a tres años posteriores al diagnóstico de AR temprana. La cohorte de Curtis *et al.* (77), aumentaron la precisión de su modelo predictivo, al incluir en el Modelo B el IMC, y encontraron asociación entre este y la respuesta al tratamiento (OR 0.085 IC 95% 0.143-0.032). La cohorte de Bird *et al.* (74), tuvieron en cuenta solo el peso corporal, ajustado mediante edad y sexo, evidenciándose así, que presentar bajo peso permite lograr la remisión clínica. A su vez, el estudio de casos y controles llevado por Sandberg *et al.* (87), encontró que los pacientes con IMC $\geq$ 25 tuvieron 42% menos de probabilidad de alcanzar la remisión clínica (OR 0.58, IC 95% 0.37-0.92) a los 6 meses comparado con pacientes con AR temprana con IMC normal, concluyendo que un IMC >25 al inicio de la enfermedad disminuye la probabilidad de lograr

la remisión clínica. La Cohorte de Bird *et al.* (74) analizó el peso como factor independiente pronóstico asociado a remisión clínica a 12 meses.

6.3.3 Biomarcadores genéticos

Expresión de miR-125b: Sólo un estudio evaluó esta variable, Hruskova *et al.* (85), llevaron a cabo un estudio de casos y controles, con el fin de determinar si la expresión celular o la determinación en sangre periférica de miRNA-125b puede predecir desenlaces de tratamiento en pacientes con AR temprana. El estudio incluyó 58 pacientes con diagnóstico de AR temprana y 54 individuos sanos. Concluyendo que la expresión inicial intracelular de miRNA-125b, presenta una correlación negativa con el DAS-28, sin embargo no encontraron correlación con los niveles circulantes de mi-RNA125b, adicionalmente demostración que la expresión de miR-125b aumenta luego de 3 meses de terapia con FARMES convencionales, adicionalmente tener niveles altos de miR-125b a nivel basal puede predecir una óptima y temprana respuesta clínica.

6.3.4 Características clínicas

Índice de actividad clínica inicial: Siete estudios, incluyeron en su análisis multivariado la variable DAS-28 inicial. Sin embargo solamente en cuatro de ellos se consideró factor independiente asociado a remisión clínica. La cohorte de Bird *et al.* (74) identificó la baja actividad clínica inicial y remisión clínica como predictor de remisión al año y a los dos años de seguimiento (OR 4.49, IC 95% 2.17–9.29). Así mismo, mediante la cohorte retrospectiva de Rannio *et al.* (81), se demostró que altos índices de actividad clínica inicial no permiten llegar a la remisión clínica en el término de un año, comparado con aquellos pacientes que presentaron baja actividad inicial (OR 0.56, IC 95% 0.44–0.72). En su cohorte prospectiva, Contreras-Yañez *et al.* (93), mediante un análisis de supervivencia por regresión de Cox, identificaron que los niveles de DAS-28 iniciales predicen la remisión clínica a los cinco años (OR 0.65, IC 95% 0.50–0.83).

Tabla 7. Riesgo relativo de los factores pronósticos de remisión clínica en AR temprana.

Autor. Año, Ref.	Subpoblaciones	Muestra (N)	Mujeres. n (%)	Edad años. Promedio (DS)	Duración de enfermedad. Meses. Promedio (DS)	HAQ. Promedio (DS)	FR positivo n, (%)	Anti-CCP positivo, n (%)	VSG mg/h. Mediana (min-máx.)	PCR. Mg/l Mediana (min-máx.)	DAS-28 inicial promedio, (DS)	DAS-28 final promedio. (DS)
Schulman <i>et al.</i> 2017 (86)	Total	982	709 (72)	53 (± 15)	6.0 (± 3.1)	1.1 (± 0.7)	590 (65)	415 (60)	23 (11-40)	7 (2-21)	5.3 (± 1.4)	< 2.6*
	Sanos (18.5-24.9)	315	260 (83)	50 (± 17)	5.8 (± 3.1)	1.0 (± 0.7)	182 (63)	139 (62)	18 (9-39)	5 (1-18)	5.2 (± 1.4)	
	Sobrepeso (25-29.9)	343	214 (63)	55 (± 15)	6.0 (± 3.0)	1.1 (± 0.7)	208 (67)	144 (63)	24 (11-42)	8 (3-26)	5.3 (± 1.3)	
	Obesidad (≥ 30)	324	235 (73)	54 (± 13)	6.0 (± 3.1)	1.2 (± 0.7)	200 (66)	132 (56)	24 (12-37)	8 (3-21)	5.3 (± 1.3)	
Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	NA	1017	309 (70)	60.4 (± 14.7)	NR	NR	506 (70)	363 (58)	20. (1.0-131)	8.45 (1-164.6)	4.67 (± 1.73)	< 2.6
Euesden <i>et al.</i> 2017 (75)	NA	520	358 (69)	54.7 (± 12.6)	3.3 (± 4.9)	1.56 (± 0.70)	350 (67)	NR	NR	NR	5.88 (± 1.29)	2.22
Hruskova <i>et al.</i> 2016 (85)	Casos	58	42 (72)	54.93 (± 16.18)	< 6	NR	30 (52)	38 (66)	27 (4.0-107.0)	9.16 (0.30-152.20)	5.56 (± 1.56)	2.86 (± 1.25)
	Controles	54	41 (71)	50.87 (± 15.11)	NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kuijper <i>et al.</i> 2016 (92)		281	190 (68)	53 (± 14)	5.5	1.00 (± 0.66)	228 (81)	226 (80)	24 (14-42)	9 (4-23)	3.36 (± 0.96)	NR
Quintana-Duque/ Caminos <i>et al.</i> 2016 (88)	Vitamina D 25-OH <20ng/ml	22	18 (81.8)	47.2 (± 11.1)	5.86 (± 3.5)	1.24 (± 0.5)	15 (68.1)	18 (81.8)	27.1 (± 11.6)	11 (± 1.0)	3.84 (± 1.5)	3.84 (± 1.5)
	Vitamina D 25-OH >20ng/ml	48	37 (77)	48.3 (± 15.3)	4.37 (± 2.96)	1.07 (± 0.6)	31 (64.5)	29 (60.4)	26.8 (± 13.1)	2 (± 2.4)	2.86 (± 1.6)	2.86 (± 1.6)

Tabla 7. Características iniciales de los pacientes (continuación)

Autor. Año, Ref.	Subpoblaciones	Muestra (N)	Mujeres. n (%)	Edad años. Promedio (DS)	Duración de enfermedad. Meses. Promedio (DS)	HAQ. Promedio (DS)	FR positivo n, (%)	Anti-CCP positivo, n (%)	VSG mg/h. Mediana (min-máx.)	PCR. Mg/l Mediana (min-máx.)	DAS-28 inicial promedio, (DS)	DAS-28 final promedio. (DS)
Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	NA	159	101 (78.2)	46.6 (± 14.6)	4.29 (± 3.0)	1.21 (± 0.6)	90 (69.7)	91 (70.5)	29.7 (NR)	1.95 (NR)	6.73 (± 0.9)	3.47 (± 1.72)
Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	NA	611	411 (67)	57 (± 16)	6 (3-10)	NR	428 (71)	414 (68)	68 (NR)	NR	4.1 (± 1.3)	2,0 (1,0)
Steunebrink <i>et al.</i> 2016 (90)	Cohorte I	128	79 (61.7)	59.1 (± 13.0)	NR	1.19 (± 0.94)	62 (48.4)	74 (58.3)	22 (14-41)	10.0 (5.0-22.0)	4.5 (± 1.1)	< 2.6
	Cohorte II	128	79 (61.7)	59.1 (± 12.8)		1.0 (± 0.94)	76 (59.4)	62 (48.4)	29 (14-45)	11.5 (4.3-24.8)	4.8 (± 1.1)	
Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	NA	107	95 (88.8)	39.1(± 13.3)	5 (3.4-7)	1.5 (± 0.6)	69 (82.1)	72 (85.7)	NR	NR	6 (5.1-7.1)	< 2.6
Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	Vitamina D 25-OH <20ng/ml (n)	13	2 (18.2)	51.3 (± 13.1)	5.4 (± 3.2)	NR	11 (85)	11 (85)	25.9 (± 13.1)	8.2 (± 8.2)	5.1 (± 0.7)	3.6 (± 1.03)
	Vitamina D 25-OH >20ng/ml (n)	24	3 (13.6)	46.0 (± 11.2)	5.95 (± 4.5)		20 (83)	19 (79)	35.5 (± 25.4)	16.4 (± 19.3)	5.2 (± 1.2)	2.3 (± 0.9)
Sandberg <i>et al.</i> 2014 (87)	Población total	495	353 (71)		5.52 (3.6-8.16)			321 (65)			5.23 (± 0.19)	-2.05 (± 0.02)
	Casos: sobrepeso/obesidad IMC ≥ 25	170/85	164 (64)	< 40 (83); 40-50 (75); 51-60 (136); 61-70 (201)	5.76 (3.72-8.16)	NR	NR	163 (65)	NR	NR	5.18 (± 0.19)	-1.91 (± 0.1)
	Controles peso normal: IMC < 25	240	189 (79)		5.16 (3.36-8.16)			158 (68)			5.30 (± 0.19)	-2.28 ((± 0,3)

Tabla 7. Características iniciales de los pacientes. (Continuación)

Autor. Año, Ref.	Subpoblaciones	Muestra (N)	Mujeres. n (%)	Edad años. Promedio (DS)	Duración de enfermedad. Meses. Promedio (DS)	HAQ. Promedio (DS)	FR positivo n, (%)	Anti-CCP positivo, n (%)	VSG mg/h. Mediana (min-máx.)	PCR. Mg/l Mediana (min-máx.)	DAS-28 inicial promedio, (DS)	DAS-28 final promedio. (DS)
Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	NA	1150	702 (73.2)	53.47 (± 14.64)	6.11 (± 4.81)	1.04 (± 0.70)	664 (61.6)	421 (53.2)	28.17 (± 22.77)	1.58 (± 1.93)	4.93 (± 1.52)	2.93 ((± 1.40)
Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	Cohorte	1809	1318 (72.9)	52.6 (± 0.4)	6.2 (± 0.1)	1.0 (± 0.02)	800 (44.2)	767 (42.4)	25.3 (± 0.51)	1.4 (± 0.04)	4.9 (± 0.04)	2.9 ((± 0.05)
	Grupo 1: 16-41	442	364 (82.5)	31.4 (± 0.3)	6.79 (± 0.3)	0.9 (± 0.03)	187 (42.4)	349 (78.9)	18.4 (± 0.84)	1.1 (± 0.07)	4.5 (± 0.07)	2.5 (± 0.10)
	Grupo 2: 41-63	899	655 (72.9)	53.0 (± 0.2)	6.19 (± 0.11)	1.0 (± 0.02)	441 (49)	703 (78.2)	24.5 (± 0.70)	1.3 (± 0.06)	4.9 (± 0.05)	3.0 (± 0.06)
	Grupo 3: 64-88	468	299 (63.9)	71.7 (± 0.3)	5.67 (± 0.18)	1.1 (± 0.03)	170 (36.4)	(291) 62.1	33.2 (± 1.08)	1.8 (± 0.09)	5.2 (± 0.07)	3.2 (± 0.09)
Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	NA	1840	1342 (73)	53.4 (± 15.3)	5.94 (± 3.53)	1.04 (± 0.71)	1038 (62.8)	693 (55.2)	27.90 (± 23.18)	1.47 (± 1.82)	5.09 ± 1.44	NR*
Harris <i>et al.</i> 2013 (91)	NA	1138	819 (72)	52 (± 16.9)	3.05	0.9 (± 0.7)	580 (51)	421 (37)	NR	NR	4.5 (± 1.4)	2.66 (± 1.22)
Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	NA	186	133 (72)	50.2 (± 12.9)	NR	1.1 (± 0.3)	167 (90)	93 (50)	28 (± 22)	NR	4.9 (± 1.1)	< 2.6
Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	NA	481	358 (74.4)	54.4 (± 12.0)	6.4 (± 3.3)	1.15± 0.6	248 (51.6)	214 (44.5)	38.9 (± 21.9)	23 (± 26.0)	5.4 (± 1.1)	3.4 (± 1.4)
Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	ERAN	467	259 (68)	54 (± 46.64)	2 (0.5)	1.16 (± 0.96)	259 (68)		NR	NR	5.78 (± 0.09)	15
	Cohorte derivada	194	140 (72)	56 (± 47. 66)	2 (1. 2)	1.25 (± 0.5)	134 (72)				4.77 (± 0.02)	20
NR: No reportado; NA: No aplica; HAQ: cuestionario de escala de salud (HAQ <i>Health Assessment Questionnaire</i> , por sus siglas en inglés); FR: Factor Reumatoide; Anti-CCP: Anticuerpo péptido anticitrulina; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C Reactiva; DAS-28:28 Índice de actividad clínica de las 28 articulaciones (<i>Disease Activity Score</i> , por sus siglas en inglés,); IMC: índice de masa corporal *Remisión sostenida												

Tabla 8. Riesgo relativo de los factores pronósticos de remisión clínica en AR temprana

Predictor	Autor. Año (Ref.)	OR, (IC 95%)	Valor de p
Demográficos			
Sexo			
Masculino	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	2.42, (1.46–4.01)	< 0.001
	Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	0.42, (0.18–0.97)*	0.04
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	3.14, (1.80-5.46)	< 0.001
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	2,01, (1.23-3.27)	0.005
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	1.35 (0.76-2.38)	0.306
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	3.99, (0.00-598124,6	0.400
Femenino	Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	0.388 (0.27-0.54)	0.001
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (89)	0.58, (0.40-0.86)	NR
Edad			
<42 años	Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	3.267, (2.098-5.087)	0.001
	Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	0.039, (0.012-0.068)	0.01
>42 a <64 años	Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	1,20 (NR)	0.300
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	(0.99-1.00)	NR
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	1.01, (0.99-1.03)	0.562
Mayor edad	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	0.97, (0.95-0.99)	0.014
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	0.98, (0.96–0.99)	0.001
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	-0.31 (0.868-1.083)	0.582
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	0.99, (0.98-1.0)	0.167
Biomarcadores genéticos			
Expresión intracelular de	miR-125b		
	Hruskova <i>et al.</i> 2016 (85)	(r = –0.276)	0.032
Estilo de vida			
Abstinencia de alcohol			
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	3.51, (1.68–7.34)	< 0.001
IMC			
IMC 25-30	Schulman <i>et al.</i> (86)	0.75, (0.58-0.98)	< 0.0001
IMC >30		0.53, (0.39- 0.71)	
	Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	0.085 (0.143-0.032)	0.002
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	0.98, (0.97–1.00)	0.015
	Sandberg <i>et al.</i> 2014 (87)	0.58, (0.37-0.92)	< 0.01

IMC	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	0.021, (1,021-0.764)	0.888
Peso			
	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	0.98, (0.97-1.00)	0.015
Índice de actividad clínica inicial			
DAS-28 inicial ≤ 2.6	Bird <i>et al.</i> 2017 (86)	4.49, (2.17–9.29)	< 0.001
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	2.05,(0,390- 157,370)	7.832
	Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	-229, (-0.673-0.212)	0.31
DAS-28 inicial >2.6	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	0.56, (0.44–0.72)	< 0.001
	Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	0.65, (0.50–0.83)	< 0.001
	Arnold <i>et al.</i> 2014 (83)	0.751 (0.682-0.827)	0.001
DAS-28 <5.1	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	1.54, (0.94-2.51)	NR
Largo tiempo en lograr la remisión	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	0.94, (0.92- 0.96)	NR
CAD-28 < 5	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	0.94, (0.90-0.98)	0.006
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	r:0.060	0.096
Duración de la enfermedad			
< 12 semanas	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	2.03, (1.25-3.30)	< 0.05
Duración de síntomas	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	0.99, (0.98-1.00)	0.092
Laboratorio y Radiografía			
VSG	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	r:0.154	< 0.001
	Curtis <i>et al.</i> 2013 (77)	-0.016 (-0.038-0.004)	0.83
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	-1,86 (0.682-1.011)	0.064
Serología Positiva FR	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	-0,955 (0,005-29,520)	0,666
Serología positiva para Anti-CCP	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	-2.8 (0.0-31.6)	0.375
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	1,39, (0.94-2.07)	NR
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	NR	0.313
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	1.18, (0.65-2.15)	0.577
Serología negativa para FR	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	1.06, (0.77-1.48)	0.711
	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i>	3.13, (1.22–8.04)	0,02
Serología negativo para Anti-CCP	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i>	2.46, (1.01–5.98)	0.04

Serología negativa para ANA	Bird <i>et al.</i> 2017 (74)	1.13, (0.81-1.58)	0.462
	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i>	3.45, (1.18-10)	0.02
Niveles séricos de Vitamina D 25-OH			
Vitamina D 25-OH $\geq$ 20 mg/ml	Quintana-Duque/ Caminos <i>et al.</i> 2016 (88)	NR	NR
	Di Franco <i>et al.</i> 2015 (82)	3.96, (3.054-899.478)	< 0.006
Radiografía			
SVdH	Quintana-Duque/Rondon- Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	0.91, (0.83–0.994)	0.03
Clinimetría			
Reducción salud mental inicial	Euesden <i>et al.</i> 2017 (75)	r:- 0.02	0.001
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	1.02 (1.00-1.03)	0.081
PGA baja inicial	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	r: 0.027	0.459
	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	0.99, (0.98-1.00)	NR
PGA baja a los 3 meses)	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	0.76, (0.676-0.863)	< 0.001
Alto HAQ inicial (>1.5)	Quintana-Duque/ Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	0.35, (0.15–0.85)	0.02
	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	r: 0.136	< 0.001
HAQ medio (<1.5)	Steunebrink <i>et al.</i> (90)	NR	<0.01
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	1.29, (0.75-2.23)	NR
HAQ bajo <1.25	Ma MH <i>et al.</i> 2011 (78)	1.07, (0.66-1.72)	NR
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	0.75, (0.48-1.18)	0.212
Dolor	Choy <i>et al.</i> 2014 (80)	0.096	0.008
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	0.99 (0.98-0.99)	NR

Tabla 8. Riesgo relativo de los factores pronósticos de remisión clínica en AR temprana. (Continuación)

Predictor	Autor, año (Ref.)	OR, (IC 95%:)	Valor de p
Respuesta al Tratamiento			
Inicio temprano con MTX sc			
	Harris <i>et al.</i> 2013 (91)	1.34 (NR)	0.001
Diminución de corticoide			
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	0.48 (0.32-0.73)	NR
TTIF			
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	1.82, (1.01-3.29)	0.048
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	1.58, (1.09-2.28)	NR
	Harris <i>et al.</i> 2013 (91)	2,08 (NR)	NR
	Contreras-Yáñez <i>et al.</i> 2015 (79)	1.03, (1–1.07)	0.06
	Kuijper <i>et al.</i> 2016 (92)	NR	0.09
Inicio de FARMES ≤ 3 meses			
	Gremese <i>et al.</i> 2013 (14)	1.65, (1.06 to 2.55)	NR
No Inicio de FARMES ≤ 3 meses			
	Kuriya <i>et al.</i> 2014 (84)	0.41, (0.22-0.76)	NR
FIN-RACo régimen			
	Rannio <i>et al.</i> 2016 (81)	1.82, (1.01-3.29)	0.04
NR: no reportado; miR-125b: Micro ácido ribonucleico-125b; IMC: índice de masa corporal; FR: factor reumatoide; Anti-CCP: Anticuerpo péptido anticitrulina; ANA: Anticuerpos antinucleares. VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C Reactiva; DAS-28:28 índice de actividad clínica de las 28 articulaciones (<i>Disease Activity Score</i> , por sus siglas en inglés,); HAQ: cuestionario de escala de salud (HAQ <i>Health Assessment Questionnaire</i> , por sus siglas en inglés <i>PGA Evaluación Médica Global Physician Global Assessment</i> , por sus siglas en inglés) CAD28: conteo articular doloroso de las 28 articulaciones); SvdH Sharp–van der Heijde;; ; TTIF: triple terapia inicial con fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad; MTX: metotrexate; HCQ: hidroxicloroquina; SSZ: sulfasalazina; FARMES: fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad. Régimen FIN-RACo: (MTX+SSZ+HCQN). * Desenlace: persistencia de enfermedad a los 5 años.			

Modelo matemático de predicción de remisión clínica: mediante la cohorte de Ma MH *et al.* (78), se elaboró un índice de predicción de la remisión a dos años. Las variables que tiene en cuenta el modelo, son sexo (OR 3.14, IC 95% 1.80-5.46), edad (OR 0.97, IC 95% 0.95-0.99) y conteo articular doloroso (OR 0.94, IC 95% 0.90-0.98). El índice de remisión (IR) otorga 1 punto por ser hombre, 1 punto por tener < 50 años y 2 puntos por tener ≤ 5 articulaciones dolorosas. Un puntaje entre 3-4 puntos genera una probabilidad de remisión entre 37-72%. Valores altos en el IR implican una alta probabilidad de lograr la remisión a los 24 meses. Adicionalmente, este modelo mostró que FR, la presencia de erosiones, o compromiso extra articular (ej.: nódulos reumatoides), no aportan información significativa para predecir remisión en dichos pacientes. Mediante una curva de ROC se evidenció que el área bajo la curva fue de 0.70 (IC 95%, 0.63-0.77) cuando el punto de corte de la probabilidad de identificar remisión en dichos pacientes, era del 50% el valor predictivo positivo del modelo fue de 69% y el valor predictivo negativo de 81%. Esto demuestra una especificidad alta y sensibilidad relativamente baja.

Aunque en estudios previos se han reportado el sexo, DAS-28 inicial y edad como importantes factores de remisión (94–98) este modelo evidenció que el factor drásticamente dominante fue el índice de inflamaciones dolorosas asociado a VSG (OR: 0.95, IC 95% 0.93- 0.97).

Duración de la enfermedad: La AR muy temprana, definida como aquella AR con síntomas de duración inferior a 12 semanas fue estudiada por la cohorte prospectiva de Gremese *et al.* (14) quienes realizaron el seguimiento de tres clínicas de AR temprana, encontrando que el mayor predictor de remisión clínica es AR muy temprana (VERA, por sus siglas en inglés *Very Early Rheumatoid Arthritis*), (OR 2.03, IC 95% 1.25 -3.30). Rannio *et al.* (81) analizaron la asociación entre la duración de los síntomas y la remisión clínica, no encontraron asociación estadísticamente significativa (Tabla 8).

Largo tiempo en lograr la remisión: Solo un estudio, determinó mediante análisis multivariado la asociación entre remisión clínica. Kuriya *et al.* (84) evaluaron en la cohorte canadiense el impacto negativo que tiene para la remisión clínica, el largo tiempo en lograr la primera remisión clínica, así entre más tiempo transcurra entre el diagnóstico y lograr la remisión clínica las probabilidades de remisión sostenida en el tiempo se reducen (OR 0.94, IC 95% 0.92, 0.96).

6.3.5 Laboratorio y evaluación radiográfica

Niveles séricos de vitamina D 25 OH: Dos estudios analizaron el valor predictivo de la vitamina D en pacientes con AR temprana. Di Franco *et al.* (82) llevaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo, donde evaluaron los niveles de vitamina D al inicio y siguieron su evolución clínica durante un año. Los pacientes con niveles de vitamina D 25-OH > 20 mg/ml tuvieron mejor tasa de remisión clínica (OR 3.96, IC 95% 3,054-899,478). Adicionalmente la hipovitaminosis (vitamina D 25-OH ≤ 20 mg/ml) aumentó el riesgo tres veces de falla al tratamiento (OR: 3.5 IC 95% 1.3-9.5).

Por otra parte, Quintana-Duque/Caminos *et al.* (88), realizaron un estudio de casos y controles, pacientes con diagnóstico de AR temprana y pacientes sanos respectivamente. Con tiempo de seguimiento de 3 años. Concluyendo que la remisión clínica es mayor en pacientes sin déficit de vitamina D 25-OH al cabo de 3 años. Adicionalmente estudiaron como factor protector para hipovitaminosis de vitamina D 25-OH el genotipo *bb* del polimorfismo *BsmI* del gen VDR.

Seronegatividad FR: 14 estudios incluyeron medición de FR. Tres lo incluyeron en el análisis multivariado. Sin embargo únicamente Quintana-Duque/Rondon-Herrera *et al.* (89), encontraron asociación estadísticamente significativa entre seronegatividad del FR y la remisión en pacientes con AR temprana (OR 3.13, IC 95% 1.22–8.04)

Seronegatividad anti-CCP: Seis estudios incluyeron esta variable en el análisis multivariado. Sin embargo únicamente en el estudio de Quintana-Duque/Rondon-Herrera *et al.* (89), se demostró significativamente que la seronegatividad para anti-CCP predice la remisión clínica a 3 años (OR 2.46, IC 95% 1.01–5.98).

Seronegatividad ANA: Evaluado únicamente por la cohorte prospectiva llevada a cabo por Quintana-Duque/Rondon-Herrera *et al.*, su estado inicial tienen una relación inversa con remisión clínica en AR temprana a los 3 años (OR 3.45, IC 95% 1.18–10.00)

VSG: Doce estudios realizan la medición de VSG, tres de ellos lo incluyeron en el análisis multivariado, para evaluar la asociación entre VSG inicial y remisión clínica. Sin embargo solo la cohorte prospectiva llevada seguida por Choy *et al.* (80) demostró mediante su análisis multivariado, el rol de la VSG como factor predictivo independiente para remisión clínica.

SvdH: Solo el estudio llevado por Quintana-Duque/Rondon-Herrera *et al.* (89), llevaron a cabo una cohorte prospectiva donde realizaron a los pacientes con AR temprana radiografía de mano y muñecas anteroposterior, al inicio y posteriormente a los 3 años. Evaluaron por medio del método SvdH (Sharp-van der Heijde) a cada uno de los paciente, evidenciando una relación inversa con la probabilidad de remisión-mayor índice y la probabilidad de lograr remisión a los 3 años. Para manos (OR 0.95, IC 95% 0.89-0.97) y para pies (OR 0.80 IC 95% 0.62-0.90).

6.3.6 Clinimetría

Salud mental: Como es sabido, la reducción de la salud mental, es prevalente en pacientes con AR, la depresión mayor se encuentra cerca al 17% en estos pacientes (99). Dos estudio (Tabla 1), analizaron la asociación entre la reducción del estado de salud mental inicial y la remisión clínica, únicamente la cohorte llevada a cabo por Euesden *et al.* (75) demostró que la disminución en la escala de salud mental inicial, medida mediante SF-36 (cuestionario de salud SF-36) inicial está asociada con baja probabilidad de remisión clínica a los 2 años.

Evaluación Médica Global: Dos estudios evaluaron dentro de su análisis multivariado la asociación entre la evaluación médica global inicial y la remisión clínica. Únicamente la cohorte prospectiva de Choy *et al.* (80), demostró mediante un análisis multivariado con ajuste de variables de confusión, la relación inversa con el desenlace al año de seguimiento (OR 0.76, IC 95% 0.676- 0.863).

Estado funcional: Evaluado mediante clinimetría HAQ (*Health Assessment Questionnaire*, por sus siglas en inglés). Evaluado mediante regresión logística por seis estudios, sin embargo solo mostró relación inversa con la remisión en dos estudios. Quintana-Duque/Rondon-Herrera *et al.* (89), demostraron mediante su cohorte prospectiva que el 100% de los pacientes que lograron la remisión presentaban un valor en esta escala < 0.5, mientras que de los que no lograron remisión clínica solo el 67.4% presentaba dichos niveles en esta escala. Es decir, un alto valor en HAQ inicial indica reducción del 65% de lograr remisión clínica a los 3 años (OR 0.35, IC 95% 0.15–0.85). Por su parte la cohorte prospectiva de Choy *et al.* (80) demostró que reducción en lograr la remisión clínica a un año de seguimiento.

6.3.7 Respuesta al tratamiento

Esquemas de Tratamiento: cinco estudios respaldan el uso de TTIF (tripe terapia inicial con FARMES), como factor predictor de remisión clínica. La cohorte de Kuijper *et al.* (92), encontró altas tasas de remisión clínica y menor requerimiento de FARMES biológicos en pacientes quienes se inició TT comparado con aquellos que recibieron inicialmente monoterapia con MTX. Adicionalmente, La cohorte multicéntrica finlandesa (81) empleando el régimen FIN-RACo, consistente en triple terapia inicial con FARMES, encontraron que este es el único factor independiente de remisión clínica a un año en tres de cada cuatro pacientes con AR temprana (OR 1.82, 1.01-3.29). Este estudio presentó la tasa más alta de remisión clínica dentro de esta revisión (78%), se caracterizó por disminuir el uso de corticoides y por emplear en mayor medida MTX subcutáneo (SC). Coincidiendo con los resultados obtenidos en la cohorte prospectiva conducida por Harris *et al.* (91) donde se analizó la remisión clínica en ocho centros cada uno con protocolo de tratamiento diferente y donde se identificaron como fuertes predictores de remisión: el uso temprano de MTX sc; TTIF; menos uso de corticoides e incremento leve de dosis de FARMES posterior a la primer control reumatológico.

Con relación a la terapia combinada, Steunebrink *et al.* (90), en su estudio cuasi-experimental eligieron dos cohortes de pacientes con AR temprana (I y II) que funcionaron como casos y controles respectivamente. Excluyeron pacientes con tratamiento con corticoide ≥ 10 mg/día y tratamiento previo o actual con FARMES. El estudio comparó la cohorte I que recibió terapia escalonada iniciando con MTX, sulfasalazina (SSZ) o hidroxicloroquina (HCQN), anti FNT (anti factor de necrosis tumoral)- α , en caso de actividad clínica moderada y uso de corticoide IM en el 3.1% de la cohorte. La cohorte II inició terapia combinada con altas dosis de MTX y HCQ con aumento de dosis independientemente de la actividad clínica, con aumento de hasta de 30 mg/semanal de MTX a los dos meses en caso de persistencia de actividad clínica y con adición de anti FNT- α (si actividad clínica persistiera moderada) y uso de corticoide i.m en el 53.3% de la cohorte. Este estudio evidenció que la terapia combinada inicial con altas dosis de MTX logró resultados de remisión clínica en un tiempo menor (17 semanas) comparando con aquellos que reciben terapia escalonada (27 semanas), declarando como factor de predicción el uso de corticoide IM (2.14, IC 95% 1.03-4.46). Aunque no hubo diferencia significativa entre las cohortes en cuanto a la remisión clínica al año de seguimiento. La cohorte prospectiva de Kuriya *et al.* (84), también confirma el rol protector de la terapia combinada inicial, para lograr en menos

tiempo la remisión clínica y posteriormente para lograr la remisión clínica sostenida (OR 1.51, IC 95% 1.09-2.28), así como el inicio de corticoides en la primera visita reduce las posibilidades de remisión sostenida (OR 0.48, IC 95% 0.32-0.73).

En la cohorte prospectiva llevada a cabo por Harris *et al* (91) encontraron que la combinación de FARMES logra mejores desenlaces en cuanto a la actividad clínica comparada con monoterapia, además, el uso inicial de corticoide o FARMES biológico es predictor de mala respuesta clínica. Finalmente concluyeron que existe una relación inversa entre obtener buenos desenlaces de actividad clínica y aumento leve en dosis de la medicación luego de la primera visita (P <0.001). La cohorte de Gremese *et al.* (14) identificó como factor de predictor de remisión clínica, el inicio de FARMES dentro de los tres meses posteriores al inicio de los síntomas (OR 1.65, IC 95% 1.06 to 2.55). En la cohorte prospectiva llevada a cabo por Contreras-Yañez *et al.* (79), la persistencia de FARMES durante cuatro años, luego del diagnóstico, predice remisión clínica en el año siguiente (OR 1.03 IC 95% 1–1.07), con una sensibilidad y especificidad del 64%.

Dosis inicial de MTX: Si bien, la dosis inicial de MTX no se evidencio como factor predictor independiente de remisión clínica y fue reportada tan solo en algunos estudios. Es importante mencionar que estudios con dosis de MTX ≥ 15 mg /semana presentaron tasas de remisión significativas. Como se observa en la Tabla 9.

Tabla 9. Dosis inicial de MTX y GC vs remisión clínica

Autor, año (Ref.)	Dosis inicial de MTX (mg/semana)	Dosis inicial de GC (mg/día)	Remisión (%)
Rannio <i>et al.</i> 2016 (66)	20	6.7 día †	78
Steunebrink <i>et al.</i> 2016 (90)	Primer mes: 25 Tercer mes: 30*	≥ 10 120 mg ‡	77.3
Kuijper <i>et al.</i> 2016 (76)	25	15	57
Di Franco <i>et al.</i> 2015 (68)	15	<10	48.6
Hruskova <i>et al.</i> 2016 (62)	15	5	48.3
Schulman <i>et al.</i> 2017 (86)	20 -35	NR	45
Quintana-Duque/Rondon-Herrera <i>et al.</i> 2016 (89)	20	15	33
NR: No reportado; MTX: metotrexate mg/semana; GC: prednisolona o equivalente: * en caso de actividad clínica persistente; † promedio; ‡IM: intramuscular			

7 DISCUSIÓN

El conocimiento de diferentes variables relacionadas con mejor pronóstico en pacientes con AR temprana ha cobrado importancia en los últimos años, sin embargo, no son muchos los trabajos que abordan esta temática. Este estudio resume y analiza los factores predictores de remisión clínica en pacientes con AR temprana, definida según los criterios del ACR/EULAR 2010. Además, proporciona nueva evidencia acerca de los factores que pueden cambiar la historia natural de la AR en un inicio temprano, así, como la oportunidad de estratificar pacientes según su riesgo y ajustar el tratamiento según nuevos factores pronósticos. De esta forma se convierte en una nueva herramienta en la práctica clínica y en una oportunidad para los pacientes, de lograr la remisión clínica.

En este trabajo, el valor predictivo de los factores es plausible y consistente con los factores predictivos de AR establecida estudiados previamente (53). Estos factores se agruparon en seis categorías: sociodemográficos y hábitos, marcadores genéticos clínicos, de laboratorio/radiográficos y esquemas de tratamiento. A su vez, estos, se pueden subdividir en factores modificables y no modificables.

A nivel sociodemográfico, hallazgos de este estudio confirman la vasta evidencia a favor del mejor pronóstico en el sexo masculino. Bird *et al.* (74), Ma MH *et al.* (78) y Choy *et al.* (80) mostraron un aumento de dos a tres veces de probabilidad de lograr remisión cuando se es hombre. La mujer presenta una reducción del 58% para alcanzar la remisión clínica (79).

La edad comprendida entre 16 y 41 como factor predictivo independiente de remisión clínica es un hallazgo de gran impacto, teniendo en cuenta que es imprescindible conocer el promedio de edad pico de aparición de la AR temprana (83). Este hecho se respalda en la reciente evidencia llevada a cabo por Ajeganova *et al.* (100), quienes abordaron la estratificación de la edad, y demostraron como está puede mejorar la evaluación del riesgo para enfermedad cardiovascular y mortalidad en AR temprana.

Por otra parte, el valor predictivo de la abstinencia de alcohol en esta revisión contrasta con diversos estudios que asocian la abstinencia de alcohol con la aparición de la AR (101–103). Es interesante la asociación entre la abstinencia y la remisión clínica, que puede explicarse por la renuencia de los reumatólogos a considerar MTX o leflunomida en pacientes que consumen alcohol, o la recomendación absoluta de abstinencia en pacientes con dosis altas de MTX o leflunomida. Sin embargo hacen falta más estudios en cohortes independientes.

El tiempo de diagnóstico, tratamiento agresivo y los cambios en estilo de vida se evidenciaron como grandes grupos de factores predictivos que influyen directamente con remisión clínica en la AR temprana, con la gran ventaja de ser modificables y además con alto valor predictivo cuando el diagnóstico se hace dentro de las 12 semanas luego del inicio de síntomas y cuando el tratamiento con FARMES se inicia dentro de los 3 meses, disminuyendo un mes esta ventana de oportunidad según lo descrito previamente en la literatura (104). De esta forma, el tiempo de diagnóstico es uno de los principales factores de remisión (OR 2.03, IC 95% 1.25-3.30), este hallazgo es consecuente con estudios que demuestran que el efecto del diagnóstico tardío no desaparece cuando se aplica tratamiento agresivo (105). Sin embargo estos dos grandes factores modificables, llevan a efectivizar la estrategia *treat to target*, así, entre menor tiempo en lograr la primera remisión clínica, mayor será la tasa de remisión sostenida a 5 años.

Al hacer el diagnóstico temprano, hay mayor tendencia a encontrar una actividad clínica mucho más leve, muchas veces en rangos de remisión clínica. Un individuo con DAS-28 inicial ≤ 2.6 mostró un OR cinco veces mayor para remisión, tasa similares se observaron en la cohortes de Bird *et al.* (74) y Contreras-Yañez *et al.* (79), con disminución en alcanzar la remisión clínica del 44% y 35% respectivamente.

Adicionalmente, la TTIF, se evidenció en cinco estudios como factor predictor independiente de AR temprana, los estudios mostraron un aumento de hasta dos veces en el OR de remisión. Reconociendo como modelo de TT con FARMES, el régimen FIN-RACo (81) como factor predictor de remisión a los 12 meses, siempre y cuando uno de los FARMESc fuese MTX, datos similares se encuentran en el reciente ECC CareRA (106). Es importante destacar que al comparar el inicio de monoterapia con MTX vs TTIF, este último no solo es predictor de remisión temprana sino que disminuye la necesidad de empleo de FARMES biológicos. Adicionalmente, dosis iniciales de MTX ≥ 20 mg/semana se correlacionan con altas tasas de remisión. Por su parte Harris *et al.* (91) en su estudio llevado a cabo en ocho clínicas de AR temprana agrega que el desenlace de la TT con FARMES es mejor cuando el MTX es subcutáneo y cuando se indica aumento progresivo de dosis posterior a la primera visita y menor uso de corticoide. Consecuente a lo encontrado en la literatura, Decock *et al.* (107), el uso limitado de corticoide también predice remisión a los 12 meses.

Con respecto a la respuesta al tratamiento es interesante mencionar la relación que se evidenció entre aquellos estudios con dosis iniciales de MTX ≥ 15 mg/semanal y la tasa de remisión. El MTX actualmente es la piedra angular del tratamiento sin embargo no hay un

consenso que estime la dosis inicial en cada individuo. En pacientes con AR temprana, que carecen, en su mayoría, de comorbilidades, se podría pensar en iniciar con altas dosis de MTX y llegar rápidamente a dosis ≥ 20 mg/semanales, así como ajustar correctamente la dosis al IMC del individuo.

Desde el punto de vista clínico, esta revisión también demostró fuerte evidencia en factores modificables del estilo de vida, como lo son: sobrepeso, obesidad y la hipovitaminosis de vitamina D. Sandberg *et al.* (87) demostraron una reducción en la tasa de remisión a los 6 meses del 32% en pacientes con sobrepeso y del 64% en pacientes obesos. Coincidiendo con los recientes resultados de la cohorte canadiense CATCH donde Schulman *et al.* (86) demostraron que el sobrepeso y la obesidad disminuyen 25% y 45% respectivamente la probabilidad de lograr la remisión sostenida a 3 años. Por su parte Curtis *et al* (77) y Bird *et al* (74), también mostraron una relación inversa entre obesidad y remisión.

Estos hallazgos tienen un gran impacto en la atención médica diaria y coinciden con lo encontrado en el reciente estudio SWEFOT (108) quienes encontraron que no existe relación independiente entre obesidad y daño radiográfico pero si existe una relación inversa e independiente entre obesidad-remisión y obesidad-respuesta al tratamiento. Estos hallazgos son muy valiosos teniendo en cuenta que a nivel mundial la obesidad está en aumento, estimando que el 13% de los adultos son obesos y el 39% presenta sobrepeso (109) y porque además, las adipocitoquinas impactan tanto en la respuesta inmune innata, secretando e incrementado citoquinas pro inflamatorias como FNT- α e interluquina-6 y 12 así como en la respuesta inmune adaptativa, disminuyendo la función regulatoria de los linfocitos T. Convirtiéndose, el control del IMC en un nuevo objetivo clínico y terapéutico

Con respecto a la acción inmunomoduladora de la vitamina D y su asociación con la remisión clínica, esta fue estudiada en dos estudios, que demuestran que valores por debajo de 20 mg/ml presenta una asociación inversa con la remisión clínica (82). En pacientes con AR temprana se ha estudiado el papel de la vitamina D y su relación inversa con los niveles basales de HAQ luego de 12 meses de seguimiento (88). Actualmente se cuenta con un estudio de corte transversal que constata que pacientes con alta actividad clínica presentan menores valores de vitamina D (110). De esta forma se genera nueva evidencia para considerar la suplencia de vitamina D como nueva opción terapéutica y factor protector y su importancia de contar con metas en los niveles séricos de vitamina D, de estos pacientes.

Por otra parte, la evaluación completa inicial del paciente y la adherencia del reumatólogo a la estrategia *treat to target* han mostrado altas tasas de remisión (111) y disminución en

uso de FARMES biológicos como se puede evidenciar en el ensayo clínico NEO-RACo (112), consecuente con estos resultados, este estudio reafirma la importancia de evaluar al paciente al inicio en todas sus esferas desde el primer abordaje con médico general como con especialista, también demuestra el alto valor predictivo de la clinimetría. Esto coincide con los hallazgos encontrados en el seguimiento de la cohorte CONAART (Consorcio Argentino de Artritis Temprana) realizada por Citera *et al.* (28), quienes evidenciaron que el antecedente de ansiedad y/o depresión representa un factor pronóstico significativo para la persistencia de enfermedad con actividad moderada a alta. La AR impacta directamente sobre la calidad de vida del paciente y tiene grandes implicaciones socioeconómicas tanto individuales como en el entorno, que a largo plazo se puede traducir en la reducción de ingreso y pérdida del rol social del individuo. De esta forma lograr la remisión clínica al menor tiempo posible en pacientes con AR temprana impacta en el mantenimiento de la vida laboral del paciente.

Este estudio también reconoció aquellos, factores de riesgo y mal pronóstico conocidos en la AR establecida (53). Como seronegatividad para FR y anti-CCP, niveles basales de VSG, que no solo proporcionan información sobre la respuesta al tratamiento, sino también predicen remisión a un año en la AR temprana.

Este estudio, analizó nueva evidencia sobre el componente epigenético que pueden presentar ciertos pacientes, en especial aquellos que no responden al tratamiento adecuado, a pesar de haber realizado el diagnóstico temprano. Hruskova *et al.* (85), evidenciaron que la expresión basal de mir-125b es menor en pacientes con AR temprana comparada con controles sanos y que la expresión intracelular de miR-125b tiene una relación inversa con la actividad clínica a los seis meses. Uno de los hallazgos más importantes es el aumento de la expresión genética de mir-125b aumente luego de tres meses de tratamiento, lo que lo constituye como un nuevo biomarcador genético de carácter dinámico, dejando abiertas muchas líneas de investigación desde nuevos marcadores pronósticos y el análisis de la retroalimentación inmunológica que puede tener el incremento de la expresión de este tipo de genes post-tratamiento hasta la generación de nuevos perfiles genéticos en los pacientes con AR temprana en quienes se deba esperar mayor tiempo al promedio para lograr remisión. Sode *et al.* (113) en su reciente estudio concluyeron la importancia de realizar perfiles de microRNA en pacientes con AR temprana y demostraron el rol del el miR-27a-3p como un biomarcador potencialmente predictivo en pacientes con AR. Estos avances generan un espacio para el estudio de posibles

medicamentos, que basados en terapia epigenética, podrían modular la respuesta inflamatoria en la AR desde su inicio.

El estudio de las comorbilidades de los pacientes es imperativa, Listing, *et al.* (114) evaluaron el aumento del riesgo de infecciones en pacientes con AR asociado y explicado por la inmunosupresión de la misma enfermedad y su asociación a comorbilidades y respuesta al tratamiento. Además, recientemente Nakajima, *et al.* (115) encontraron que las comorbilidades afectan tanto la respuesta al tratamiento como los desenlaces en cuanto a actividad de la enfermedad, clinimetría y calidad de vida en pacientes con AR.

Como se mencionó anteriormente, este trabajo incluye dos modelos matemáticos realizados por Curtis *et al.* (77) y Ma MH *et al.* (78). El primero presenta tres modelos de predicción de remisión clínica a un año, que incluye en su mayoría factores modificables con tasas de remisión del 93%. El segundo modelo incluye variables no modificables como el sexo y la edad junto con el número de articulaciones dolorosas, siendo esta última la única variable modificable, este modelo presentó remisión del 30% a dos años.

Llama la atención que el tabaquismo no haya sido demostrado en ningún estudio como factor independiente predictor. Probablemente, esto sea debido a un efecto genético e inmunológico a largo plazo del tabaquismo en la historia natural de la enfermedad (73).

Actualmente se cuenta con pocas cohortes de pacientes con AR temprana, generando escasez de datos. La importancia de estos hallazgos suponen nueva evidencia para actuar ante factores de riesgo modificables como lo son: diagnóstico temprano, valoración reumatológica oportuna, IMC, abstinencia de alcohol, niveles de vitamina D, así como diversos esquemas de tratamiento. Este estudio resume la evidencia más actual que permite desarrollar un sistema de estratificación con nuevos factores predictivos que permitan individualizar el tratamiento.

8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene algunas limitaciones: debido al carácter observacional y retrospectivo de algunos estudios no presentan la caracterización sociodemográfica, clínica y/o serológica inicial de cada uno de los pacientes presenta. A pesar de esto es muy valioso que estos estudios se hayan realizado en tiempo real, ya que proporciona un abordaje más cercano a la práctica clínica; las muestras de algunos estudios son pequeñas; en varios estudios no se describe con exactitud la dosis de inicio de corticoides; El DAS-28 creado hace más de dos

décadas, constituyó un salto cualitativo en la reumatología para medir la actividad clínica de poblaciones de pacientes y aunque este índice presenta alta sensibilidad a las pequeñas variaciones del valor de VSG en el rango inferior y presenta mayor sensibilidad al recuento de articulaciones dolorosas comparándolas con las inflamadas debe tenerse en cuenta la correcta interpretación de los resultados provenientes de pacientes con baja actividad inflamatoria. En estos casos, probablemente la valoración clínica de los recuentos articulares debe tomarse muy en cuenta y no solo el valor estricto y numérico del DAS-28. Este estudio no incluyó resúmenes de congresos anuales del ACR ni del EULAR, debido a la escasa información que en ellos estaba disponible.

9 CONCLUSIÓN

La importancia de estos hallazgos son de utilidad para orientar al médico en el ejercicio clínico y contribuye a brindar consejería sobre factores de riesgo modificables como lo son: diagnóstico temprano, valoración reumatológica oportuna, IMC, abstinencia de alcohol, niveles de vitamina D, marcadores genéticos dinámicos, así como diversos esquemas de tratamiento. Estos hallazgos tienen un rol muy importante en la práctica clínica.

Mediante este trabajo se identificaron factores demográficos, clínicos, de laboratorio, marcadores genéticos y esquemas de tratamiento que son predictores independientes de altos porcentajes de remisión clínica en pacientes con diagnóstico de AR temprana. Finalmente como se ha mencionado la AR es una enfermedad heterogénea y con un curso alternante, así que el conocimiento de estos factores permite realizar una mejor elección del tratamiento para cada paciente en particular. La decisión de usar estrategias agresivas debe basarse en el pronóstico de cada paciente de forma individual. Los esquemas terapéuticos más agresivos, tienden a mejorar los desenlaces, para explicar el papel del tratamiento en la remisión clínica a pesar de factores de mal pronóstico y de baja remisión, se tendrían que llevar a cabo ECC y tener en cuenta pacientes con AR temprana con estos nuevos factores de predicción.

REFERENCIAS

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. 2010 Sep 25 [cited 2014 Jul 16];376(9746):1094–108. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673610608264/fulltext>
2. van Riel PLCM, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2016 May 9];21(5):807–25. Available from: <http://www.bprclnrheum.com/article/S1521694207000757/fulltext>
3. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol Suppl. 2011 Jan;86:3–8.
4. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. J Rheumatol. 2002 Jun;29(6):1166–70.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford). 2002 Jan;41(1):88–95.
6. Díaz-Rojas JA, Dávila-Ramírez FA, Quintana-López G, Aristizábal-Gutiérrez F, Brown P. Investigación original: Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. Rheum arthritis Preval Colomb An approach based Burd Dis study Dur 2005 [Internet]. 2016 Jan 1;23:11–6. Available from: <http://10.0.3.248/j.rcreu.2015.12.004>
7. Mora C, González A, Díaz J, Quintana G. Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. Biomédica. 2009;29:43–50.
8. Resolucion No. 1393 del 2015.PDF.
9. Cuenta de Alto Costo. Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2016 [Internet]. Cuenta de Alto Costo -CAC-. 2016. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/boletines/2017/SITUACIÓN_DE_LA_ARTRITIS_REUMATOIDE_EN_COLOMBIA_2016.pdf
10. Castrejón I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Pincus T. Prediction of remission

in a French early arthritis cohort by RAPID3 and other core data set measures, but not by the absence of rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies, or radiographic erosions. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1285–91.

11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7.
12. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276–89.
13. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77.
14. 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* [Internet]. 2013 Jun;72(6):858–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52121833>
15. Papadopoulos I a, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos A a. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatol Int* [Internet]. 2003;23(2):70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634939>
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
17. Sandoo A, Carroll D, Metsios GS, Kitas GD, Veldhuijzen van Zanten JJCS. The association between microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011;13(3):R99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3218914&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Karlson EW, Ding B, Keenan BT, Liao K, Costenbader KH, Klareskog L, et al. Association of environmental and genetic factors and gene-environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013;65(7):1147–

56. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3740546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

19. Situación de la artritis reumatoide en Colombia. Boletín Anu. 2016;
20. Rook GAW. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2012 Feb;42(1):5–15.
21. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1978 Apr;298(16):869–71.
22. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 1992 Nov;117(10):801–6.
23. Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, Criswell LA. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(10):3087–94.
24. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum. 2009;60(3):661–8.
25. Kotake S, Schumacher HR, Arayssi TK, G??rard HC, Branigan PJ, Hudson AP, et al. Gamma interferon and interleukin-10 gene expression in synovial tissues from patients with early stages of Chlamydia-associated arthritis and undifferentiated oligoarthritis and from healthy volunteers. Infect Immun. 1999;67(5):2682–6.
26. Svendsen AJ, Holm N V, Kyvik K, Petersen PH, Junker P. Relative importance of genetic effects in rheumatoid arthritis: historical cohort study of Danish nationwide twin population. BMJ [Internet]. 2002;324(7332):264–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=65056&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsoe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. Arthritis Rheum. 2005;52(9):2686–92.
28. Casalla L, Chaparro del Moral R, Rillo O, Benegas M, Dal Pra F, Maldonado-Ficco H, et al. Predictive factors for unfavorable outcomes in early rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study in argentina. Vol. 72, Annals of the Rheumatic Diseases. 2014. 393-394 p.

29. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009 Jan;136(2):215–33.
30. O’Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:295–312.
31. Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart*. 2015 Jun;101(12):921–8.
32. Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012 Feb;482(7385):347–55.
33. Duroux-Richard I, Jorgensen C, Apparailly F. What do microRNAs mean for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):11–20.
34. Baxter D, McInnes IB, Kurowska-Stolarska M. Novel regulatory mechanisms in inflammatory arthritis: a role for microRNA. *Immunol Cell Biol*. 2012 Mar;90(3):288–92.
35. Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Mar;3(3):172–80.
36. Newkirk MM, Zbar A, Baron M, Manges AR. Distinct bacterial colonization patterns of *Escherichia coli* subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1311–6.
37. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends Immunol*. 2009 Aug;30(8):409–14.
38. Wilson C, Thakore A, Isenberg D, Ebringer A. Correlation between anti-Proteus antibodies and isolation rates of *P. mirabilis* in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1997;16(5):187–9.
39. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. *APMIS*. 2014 May;122(5):363–8.
40. Kim B, Kaistha SD, Rouse BT. Viruses and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2006 Feb;39(1):71–7.
41. Toussiro E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):883–96.
42. Toussiro E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the

Epstein-Barr virus: an update. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):418–26.

43. Roy N, Tanner K, Merrill RM, Wright C, Miller KL, Kendall KA. Descriptive Epidemiology of Voice Disorders in Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Risk Factors, and Quality of Life Burden. *J Voice* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 12];30(1):74–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.02.011>
44. Malet C, Fibleuil F, Mestayer C, Mowszowicz I, Kuttenn F. Estrogen and antiestrogen actions on transforming growth factorbeta (TGFbeta) in normal human breast epithelial (HBE) cells. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2001;174(1–2):21–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306168>
45. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006;65(3):366–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798061&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Soderlin MK, Petersson IF, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(4):249–55.
47. Constantin A, Lauwers-Cancès V, Navaux F, Abbal M, Van Meerwijk J, Mazières B, et al. Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 gene polymorphisms: Association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1754–62.
48. Lipsky PE. clinical implications of basic research Why Does Rheumatoid Arthritis Involve the Joints ? *Science* (80-). 2007;2419–20.
49. Sokka T, Hakkinen A, Krishnan E, Hannonen P, Häkkinen A, Krishnan E, et al. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63(5):494–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754988&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082478?dopt=Citation>
50. Balsa A. [Defining remission in Rheumatoid Arthritis. New ACR/EULAR criteria]. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2016 May 20];6S3(

numerolnicial in /var/www/html/includes_ws/modulos/meta-scholar.php on line 48
:S12-5. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/definiendo-remision-artritis-reumatoide-nuevos/articulo/S1699258X11000209/>

51. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA van de, Putte LB van RP. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
52. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3226–35.
53. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010;62(8):1128–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20188>
54. L. G, M. D, P. G, A. C, J. S, O. M, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: A multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63(6):675–80. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38658397>
55. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Oct;17(5):753–81.
56. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137–45.
57. Jaap F, Gerold S, M. van RPLC. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2003;49(S5):S214–24. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.11407>
58. Stoltz CM, Baime MJ, Yaffe K. Depression in the patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 Aug;25(3):687–702, x.
59. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a

systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64(1):52–60.

60. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde M. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631.
61. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, van der Heijde M. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964.
62. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair MT. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Jan;68(1):1-25 Epub 2015 Nov 6.
63. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, Landewé RB, Smolen JS, Sokka T, van der Heijde M. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):987.
64. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Dougados M, Emery P, van der Heijde D, Huizinga TW, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, Martin-Mola E, Montecucco C, de Wit M SJ. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):638.
65. McInnes IB OJ. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):1898.
66. Sokka T PT. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009;374(9688):430.
67. Klareskog L, Catrina AI PS. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373(9664):659.

68. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;59(6):762–84.
69. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg.* 1994 Dec;79(6):1178–90.
70. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005 Mar;352(11):1081–91.
71. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7):e1000100. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
72. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280–6.
73. Salud MDE, Salud ELMDE. MINISTERIO DE SALUD RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
74. Bird P, Nicholls D, Barrett R, de Jager J, Griffiths H, Roberts L, et al. Longitudinal study of clinical prognostic factors in patients with early rheumatoid arthritis: the PREDICT study. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2017 Apr;20(4):460–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614521661>
75. Euesden J, Matcham F, Hotopf M, Steer S, Cope AP, Lewis CM, et al. The Relationship Between Mental Health, Disease Severity, and Genetic Risk for Depression in Early Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med.* 2017;79(6):638–45.
76. T.M. K, J.J. L, P.H.P. DJ, A.H. G, D. VZ, I. T, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;75(12):2119–23. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610770280>
77. Curtis JR, McVie T, Mikuls TR, Reynolds RJ, Navarro-Millan I, O'Dell J, et al. Clinical response

within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):572–8.

78. MH M, F I, D W, A H, EH C, PD K, et al. Remission in early rheumatoid arthritis: predicting treatment response. In: *Journal of rheumatology* [Internet]. Canada; 2012. p. 470–5. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/500/CN-00881500/frame.html>
79. I. C-Y, V. P-R. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: How persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605171278>
80. T. C, V.P. B, G. B, B. H, C.A. H, J.C. T, et al. Physician global assessment at three months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis. Results from the Canadian early arthritis cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;65:S562. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71318801>
81. T. R, J. A, P. H, T. Y-K, P. E, L. P, et al. Three out of every four patients with DMARD-naïve early rheumatoid arthritis meet DAS28 remission at 12 months in Finland. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;75:697–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612779419>
82. M.C. G, I. B, F. C, S. F, C. I, G. C, et al. Hypovitaminosis D predicts more aggressive evolution and lower response to treatment in early rheumatoid arthritis after 12 months of follow-up. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71334386>
83. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1075–86.
84. Kuriya B, Xiong J, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Pope J, et al. Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis - Results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol*. 2014;41(11):2161–6.

85. V. H, R. J, L. V, H. M, K. P, M. F, et al. MicroRNA-125b expression in PBMCS is inversely associated with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;75:A67. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72325888>
86. Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Andersen KM, Boire G, Pope JE, et al. Overweight and Obesity Reduce the Likelihood of Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. :n/a-n/a. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23457>
87. Sandberg MEC, Bengtsson C, Kallberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):2029–33.
88. Quintana-Duque MA, Caminos JE, Varela-Narino A, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Iglesias-Gamarra A. The Role of 25-Hydroxyvitamin D as a Predictor of Clinical and Radiological Outcomes in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2017 Jan;23(1):33–9.
89. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Narino 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*. 2016 Jun;35(6):1463–73.
90. Steunebrink LMM, Versteeg GA, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Kuper HH, Zijlstra TR, et al. Initial combination therapy versus step-up therapy in treatment to the target of remission in daily clinical practice in early rheumatoid arthritis patients: results from the DREAM registry. *Arthritis Res Ther*. 2016 Mar;18:60.
91. J.A. H, V.P. B, C.A. H, E.C. K, J.C. T, G. B, et al. Determining best practices in early rheumatoid arthritis by comparing differences in treatment at sites in the Canadian early arthritis cohort. *J Rheumatol* [Internet]. 2013;40(11):1823–30. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370245836>
92. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PHP, Gerards AH, van Zeben D, Tchetverikov I, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2119–23.
93. Contreras-Yanez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in

early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul;17:177.

94. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B, K. F, I. H, et al. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Jan;66(1):46–52. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46044859>
95. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1135–43.
96. Vazquez I, Graell E, Gratacos J, Canete JD, Vinas O, Ercilla MG, et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2007;25(2):231–8. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46860094>
97. Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW BA, Schenk Y, Haanen HC et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group (SRU). A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis* 2005;6438-43. 2005;
98. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EMM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1320–30.
99. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2136–48.
100. Ajeganova S, Andersson MLE, Frostegard J, Hafstrom I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1958–66.
101. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum*

Dis. 2014 Nov;73(11):1962–7.

102. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*. 2012 Jul;345:e4230.
103. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):279–83.
104. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):894–8.
105. van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3537–46.
106. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-la. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):511–20.
107. D. D, R. W, V. S, K. VDE, J. J, P. V. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis management, friend or foe? *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68:2915–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613887090>
108. Levitsky A, Brismar K, Hafstrom I, Hambardzumyan K, Lourdudoss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD open* [Internet]. 2017;3(2):e000458. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/824/CN-01404824/frame.html>
109. WHO | Obesity and overweight. WHO [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 5]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
110. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi MA, Raeesi V, Shahbakhsh S. Serum vitamin D level and

disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Apr;19(4):343–7.

111. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med*. 1993 Oct;153(19):2229–37.
112. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Blafield H, Eklund KK, Ilva K, et al. Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):449–55.
113. Sode J, Krintel SB, Carlsen AL, Hetland ML, Johansen JS, HØrslev-Petersen K, et al. Plasma MicroRNA profiles in patients with early rheumatoid arthritis responding to adalimumab plus methotrexate vs methotrexate alone: A placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2018;45(1):53–61.
114. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):53–61.
115. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):441–9.

ANEXOS

9.1 Anexo A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Última revisión: Enero 2018

1. exp early arthritis, rheumatoid/
2. onset rheumatoid arthritis.mp.
3. remission\$.mp.
4. disease free survival\$.mp.
5. event free survival\$.mp.
6. progression free survival\$.mp.

7. Disease Regression\$.mp.
8. Spontaneous Regression\$.mp.
9. prognos\$.mp.
10. incidence/
11. exp mortality/
12. predict\$.mp.
13. course\$.mp.
14. followup stud\$.mp.
15. 1 or 2
16. or / 3-8
17. or /9-14
18. 15 and 16 and 17
19. limit 18 to humans

Anexo B. Criterios Guía PRISMA

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, meta análisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	12
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	17
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	33
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	NO
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	18 y 34
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	33
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	86, Anexo A.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el meta-análisis).	37, Figura 1.

Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	35
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	35
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	35, Tabla, 6 y 92, Anexo C.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	35
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada meta-análisis.	NA

Sección/Tema	#	Ítem	Presente en página #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	47 Tabla 6.
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron pre especificados.	NA
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	37. Figura 1.
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	42 Tabla 5; 51 Tabla 7; 54 Tabla 8
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	54, Tabla 8
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	54, Tabla 8.
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de toda la meta-análisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	NA
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	54, Tabla 8.
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	NA
DISCUSIÓN			

Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	39 Tabla 4 ; 42. Tabla 5; 51. Tabla 7; 54 Tabla 8;
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	70
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	70
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	NA

Fuente: (71)

9.2 Anexo C. Quality Assessment for Prognostic Studies.

Table. Summary of the Bias Domains, Prompting Items, and Ratings of the QUIPS Tool*				
Variable	Bias Domains			
	1. Study Participation	2. Study Attrition	3. Prognostic Factor Measurement	4. Outcome Measurement
Optimal study or characteristics of unbiased study	The study sample adequately represents the population of interest	The study data available (i.e., participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample	The PF is measured in a similar way for all participants	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants
Prompting items and considerations†	a. Adequate participation in the study by eligible persons b. Description of the source population or population of interest c. Description of the baseline study sample	a. Adequate response rate for study participants b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out c. Reasons for loss to follow-up are provided	a. A clear definition or description of the PF is provided b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	a. A clear definition of the outcome is provided b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants
	d. Adequate description of the sampling frame and recruitment	d. Adequate description of participants lost to follow-up	d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	
	e. Adequate description of the period and place of recruitment	e. There are no important differences between participants who completed the study and those who did not	e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF	
	f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	
Ratings‡				
High risk of bias	The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF is very likely to be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome is very likely to be different related to the baseline level of the PF
Moderate risk of bias	The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome may be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF may be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome may be different related to the baseline level of the PF
Low risk of bias	The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF is unlikely to be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome is unlikely to be different related to the baseline level of the PF

PF = prognostic factor; QUIPS = Quality In Prognosis Studies.
 * The Supplement (available at www.annals.org) shows the full QUIPS tool.
 † Prompting items are to guide the user's judgment about risk of bias for each domain and are taken together to inform the overall judgment of potential bias and facilitate consensus among reviewers for each of the 6 domains. Some items may not be relevant to the specific study or the review research question; modification/clarification of the prompting items for the specific review question is encouraged.
 ‡ Each domain is rated as high, moderate, or low risk of bias considering the prompting items.

Fuente (72)