

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Área del conocimiento Ciencias Médicas UNAN- León



**Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y
Obstetricia**

Correlación entre el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con Tocilizumab y DMARDs sintéticos en el HEODRA de junio – diciembre 2022

León Nicaragua, marzo 2024

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Área del conocimiento Ciencias Médicas UNAN-León



Facultad de Ciencias Médicas

**Correlación entre el perfil epidemiológico y clínico de los
pacientes con Artritis Reumatoide tratados con
Tocilizumab
y DMARDs sintéticos en el HEODRA de junio – diciembre
2022**

**Tesis para optar al título de la especialidad
en Medicina Interna**

Autor:

Dr. Norwing Norlando García García

Tutor Científico:

Dra. Idania Escalante Mendoza MSc.

Internista, Subespecialista en Reumatología

Máster en Investigación Biomédica

2024: 45/19 ¡La Patria, La Revolución!

DEDICATORIA

A mi familia, que representa mi principal bastión.

A los médicos de base, que contribuyeron a mi formación durante los tres años.

A mis compañeros de residencia, por su apoyo durante todo el proceso de formación.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Idania Escalante, por su abnegación, guía y confianza durante mi formación como residente de Medicina Interna y, sobre todo, su trascendental tutoría en la realización de la presente tesis de postgrado.

A los pacientes que participaron en la realización de este estudio, para mejorar la calidad de atención y el aporte científico obtenido como consecuencia.

A mis colegas de residencia, con especial mención, a los que conformaron mi clave de turno, por su confianza y aporte durante mi formación como residente.

A los médicos de base del departamento de Medicina Interna, que transmitieron sus conocimientos y experiencias clínicas, con el objetivo de mejorar la calidad de atención a los pacientes.

RESUMEN

La artritis reumatoide, se considera una patología crónica, de origen multifactorial, donde impera la participación de los elementos de sistema inmunitario, por lo que se han creado grupos farmacológicos contra dichas dianas. Tomando en consideración que ningún fármaco está exento de reacciones adversas, aunado a esto el hecho del aumento sustancial de pacientes que son atendidos en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello por patología reumatológicas, se decidió la realización de un estudio de tipo observacional analítico, correlacional, prospectivo, de corte transversal. Se estudiaron un total de 90 pacientes, donde se analizaron las características sociodemográficas, clínicas, índices de actividad y reacciones adversas en 6 grupos de tratamiento diferentes. Para el análisis de los datos, se aplicaron pruebas estadísticas de tipo paramétricas y no paramétricas, según la naturaleza de las variables a evaluar. El sexo femenino predominó con 84.4%, la mayoría de los pacientes (43.3%) alcanzaron cursaron una formación universitaria. En la valoración de los índices de actividad, utilizando las escalas VAS, DAPID3 y DAS28, se encontró una actividad basal media de 7,9, 24,8 y 5,9 respectivamente. Las reacciones adversas se presentaron en el 67% de los casos evaluados, resaltando la presencia de: dislipidemia en los pacientes que utilizaron TCZ RR 16 ($p=0,001$), leucopenia en el grupo que recibió TCZIV+HCQ RR 8,7 ($p=0,003$) e infecciones en los que recibieron MTX RR 9,07 ($p=0,023$). Conclusiones: los fármacos modificadores de la enfermedad están relacionados con reacciones adversas, las cuales en su mayoría son autolimitadas, con una respuesta terapéutica adecuada.

Palabras claves: actividad de la enfermedad, reacciones adversas.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is considered a chronic pathology, of multifactorial origin, where the participation of elements of the immune system prevails, which is why pharmacological groups have been created against these targets. Taking into consideration that no drug is free of adverse reactions, coupled with the fact of the substantial increase in patients who are treated at the Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello School Hospital for rheumatological pathologies, it was decided to carry out an analytical observational study, correlational, prospective, cross-sectional. A total of 90 patients were studied, where sociodemographic and clinical characteristics, activity indices and adverse reactions were analyzed in 6 different treatment groups. To analyze the data, parametric and non-parametric statistical tests were applied, depending on the nature of the variables to be evaluated. The female sex predominated with 84.4%, the majority of patients (43.3%) achieved university training. In the assessment of activity indices, using the VAS, DAPID3 and DAS28 scales, an average basal activity of 7.9, 24.8 and 5.9 respectively was found. Adverse reactions occurred in 67% of the cases evaluated, highlighting the presence of: dyslipidemia in patients who used TCZ RR 16 ($p=0.001$), leukopenia in the group that received TCZIV+HCQ RR 8.7 ($p=0.003$) and infections in those who received MTX RR 9.07 ($p=0.023$). Conclusions: disease-modifying drugs are related to adverse reactions, which are mostly self-limited, with an adequate therapeutic response.

Keywords: disease activity, adverse reactions

INDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	8
INDICE DE FIGURAS.....	10
INTRODUCCIÓN.....	12
ANTECEDENTES.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVOS.....	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
MARCO TEÓRICO.....	20
Definición y generalidades.....	20
Epidemiología.....	20
Fisiopatología.....	21
Características clínicas.....	22
Criterios diagnósticos.....	23
Evaluación de la enfermedad.....	27
Tratamiento: T2T, treat to target.....	30
Descripción del sitio de estudio.....	36
Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello.....	36
Servicio de Reumatología del Departamento de Medicina Interna.....	36
Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes.....	36
HIPÓTESIS.....	37
DISEÑO METODOLÓGICO.....	38
Tipo de Estudio.....	38
Área de Estudio.....	38
Universo y Muestra.....	38
Matriz de Operacionalización de Variables e Indicadores (MOVI).....	41
Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos e Información.....	47
Técnicas Cuantitativas de Investigación.....	47
Procedimientos para la Recolección de Datos e Información.....	47

Plan de Tabulación	48
Plan de Análisis Estadístico.....	49
Consideraciones Éticas	50
RESULTADOS	51
1. Caracterización sociodemográfica a los pacientes con artritis reumatoide	51
1.1 Edad	51
1.2 Sexo.....	53
1.3 Escolaridad.....	53
2. Características clínicas, de laboratorio e índices de actividad de los pacientes con artritis reumatoide.....	54
2.1 Tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide.....	54
2.2 Incidencia de deformidades en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	54
2.3 Factores de riesgo asociados al desarrollo de artritis reumatoide.....	55
2.4 Perfil inmunológico de los pacientes con artritis reumatoide.....	56
2.5 Hallazgos de pruebas de laboratorio	56
2.6.1 Índice de actividad RAPID3	62
3. Relaciones de asociación y correlación entre perfil clínico e índices de actividad de la AR.....	65
3.1 Correlación de Spearman entre el tiempo de diagnóstico y la actividad de la AR	65
3.2 Asociación entre deformidad articular, factores de riesgo y marcadores específicos (FR y ACPA) y la actividad de la AR.....	65
3.3 Correlación de Pearson entre el sexo y factores de riesgo asociados a la AR	66
3.4 Correlación de Pearson entre los índices de actividad de la enfermedad VAS, RAPID3 (subjetivos) y DAS28 (objetivo).....	67
4. Incidencia de reacciones adversas y correlación con el esquema de tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide	71
DISCUSIÓN	75
Limitaciones del Estudio	80
CONCLUSIONES	81
RECOMENDACIONES	82
BIBLIOGRAFÍA.....	83
ANEXOS	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación para la artritis reumatoide del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2010.....	25
Tabla 2. Criterios revisados de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide	26
Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento de AR, ACR 2021	31
Tabla 4. Matriz de Operacionalización de Variables e Indicadores (MOVI)	41
Tabla 5. distribución porcentual de los pacientes por grupo de tratamiento, n=90	51
Tabla 6. Distribución descriptiva de los pacientes según edad, n=90	52
Tabla 7. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, en los hallazgos de pruebas de laboratorio, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemoglobina, creatinina, AST y ALT, comparando las mediciones en la semana 0 y 12. n=90	57
Tabla 8. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para Escala visual análoga del dolor en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90.....	61
Tabla 9. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para el índice de actividad RAPID3 de los pacientes en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90.....	62
Tabla 10. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para el índice de actividad DAS28 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90.....	64
Tabla 11. Correlación de Spearman entre el tiempo de diagnóstico y la actividad de la artritis reumatoide.....	65
Tabla 12. Asociación V de Cramer entre diferentes variables dicotómicas y la actividad de la AR	66
Tabla 13. Correlación de Pearson entre el sexo y factores de riesgo asociados a la AR.....	67
Tabla 14. Correlación de Pearson entre el índice de actividad VAS y RAPID3 con DAS28 en las mediciones basales y a las 12 semanas	68
Tabla 15. Correlación entre PCR y VSG basales con PCR y VSG a las 12 semanas	68
Tabla 16. Incidencia de reacciones adversas en los pacientes de acuerdo con el esquema de tratamiento para el control de la Artritis Reumatoide	72
Tabla 17. Correlación de Spearman entre los esquemas de tratamiento y el índice de efectos adversos.....	73

Tabla 18. Correlación de Pearson entre los esquemas de tratamiento y las reacciones adversas más frecuentes74

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Homúnculo Reumatológico	28
Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de los pacientes por edad, n=90	52
Figura 3. Distribución porcentual de los pacientes según el sexo, n=90.....	53
Figura 4. Distribución porcentual de los pacientes según la escolaridad, n=90.....	53
Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes según el tiempo transcurrido del diagnóstico, n=90.....	54
Figura 6. Distribución porcentual de los pacientes, de acuerdo con la incidencia de deformidades articulares, n=90	55
Figura 7. Distribución porcentual de los pacientes y factores de riesgo asociados al desarrollo de artritis reumatoide, n=90	55
Figura 8. Perfil inmunológico de los pacientes con artritis reumatoide, n=90.....	56
Figura 9. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Hemoglobina en las semanas 0 y 12, n=90.....	58
Figura 10. Descripción de medias e IC 95%, para valores de AST y ALT en las semanas 0 y 12, n=90.....	58
Figura 11. Descripción de medias e IC 95%, para valores de creatinina en las semanas 0 y 12, n=90	59
Figura 12. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Proteína C Reactiva en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90.....	59
Figura 13. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Velocidad de Sedimentación Globular en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90	60
Figura 14. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para Escala Visual Análoga del dolor (VAS) en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90	61
Figura 15. Descripción de medias e IC 95%, para el índice de actividad RAPID3 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90.....	63
Figura 16. Representación porcentual y comparativa del Índice de Actividad articular DAS28 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90	64
Figura 17. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad VAS con DAS28 basal.....	69

Figura 18. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad VAS con DAS28 a las 12 semanas de tratamiento	69
Figura 19. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad RAPID3 con DAS28 basal.....	70
Figura 20. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad RAPID3 con DAS28 a las 12 semanas de tratamiento	70

SIGLAS, SINÓNIMOS Y ACRÓNIMOS

ACPA: Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados

ACR: American College of Rheumatology

AMBITION: Actemra versus Methotrexate Double-Blind Investigative Trial in Monotherapy

AMPK: adenosine monophosphate activated protein kinase

ANA: Anticuerpos Antinucleares

AR: Artritis Reumatoide

bDMARD: Biological disease-modifying antirheumatic drugs

CDAI: Clinical Disease Activity Index

csDMARD: Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

DAS28-VSG/PCR: Disease Activity Score 28- Proteína C Reactiva/ Velocidad de sedimentación globular

DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs

EGA: Evaluator global assessment

EULAR: European League against rheumatism

FR: Factor Reumatoide

HAQ: Health assessment questionnaire

HCQ: Hidroxicloroquina

HEODRA: Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IL-1: Interleucina-1

IL-6: Interleucina-6

MHC: major histocompatibility complex

INTRODUCCIÓN

Las patologías crónicas y degenerativas de las articulaciones, representan un gran número de las consultas tanto en las clínicas de medicina general como en la reumatológica, con gran relevancia de la artritis reumatoide. Es inducida por factores heterogéneos, de los cuales cuáles resaltan los genéticos y epigénéticos, sin embargo, todos llevan a un mismo desenlace, la degeneración articular y limitación funcional ⁽¹⁾.

La prevalencia ajustada por la edad y la incidencia anual ha presentado un aumento representativo, 7.4 % y 8.2 % respectivamente. A nivel global, la incidencia se encuentra en un promedio de 0.5% a 1%, siendo las mujeres y pacientes jóvenes los mayormente afectados. Los pacientes que sufren esta patología, presentan una alta carga sintomática, repercutiendo de manera negativa en la calidad de vida ⁽²⁾.

A pesar de la mejoría en los métodos diagnósticos y de clasificación que ayudan al inicio temprano de los fármacos modificadores de la enfermedad, se reporta un aumento significativo de la prevalencia en países como Canadá (54.7%), Paraguay (41.8%) y Guatemala (37.0%). Esto demuestra que la historia natural de la enfermedad está influida en gran medida por factores genéticos, con principal referencia a los pacientes con Ac anti CCP positivos ⁽³⁾.

El uso de fármacos modificadores de la enfermedad de forma temprana se ha logrado con el uso de nuevos criterios de clasificación (ACR/EULAR 2010). Esto ha permitido alcanzar una remisión más temprana, con disminución de la deformidad articular y mejorando la calidad funcional de las articulaciones afectadas. La adopción de la modalidad “treat to target” es la que ha demostrado mejor evidencia para lograr lo anteriormente mencionado ⁽⁴⁾.

A pesar de los beneficios que aporta el uso de fármacos DMARD's, estos no se encuentran exentos de reacciones adversas, tanto de carácter inmediato como a largo plazo, sin embargo, no todos los pacientes sometidos a estos esquemas las manifiesta. El TCZ (tocilizumab) presenta una gran importancia en el tratamiento de pacientes con actividad moderada – severa de la enfermedad, llevando a una mejoría clínica, bioquímica y radiológica en menor tiempo y de forma más sostenida tanto en monoterapia como en combinación con otro DMARD's ⁽⁵⁾.

Con todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de la presente Tesis es dar continuidad al Cuasiexperimento como trabajo de investigación que está siendo realizado en el HEODRA por la Dra. Idania Escalante y cols., en el cual se valora la eficacia y seguridad del uso de los fármacos modificadores de la enfermedad. En el presente documento se muestran las principales características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de la enfermedad, con principal hincapié en los efectos adversos inducidos en los distintos esquemas de tratamiento usados en base a la severidad del cuadro clínico.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y remitente con una etiología desconocida, llegando a afectar en promedio al 1 % de la población mundial. Su principal blanco es la sinovia, la cual cursa con inflamación y posteriormente se asocia con destrucción del cartílago y hueso, lo que lleva a dolor crónico, deformidad y limitación funcional importante. El sexo femenino es el afectado más comúnmente, sin embargo, los pacientes con riesgo cardiovascular previo representan un grupo vulnerable tanto en el curso de la enfermedad como durante la aplicación de esquemas de tratamiento ⁽⁴⁾.

Al tratarse de una entidad clínica con amplia variabilidad en los signos y síntomas, la realización de un diagnóstico temprano y certero se torna complicado, sobre todo, en los países donde no se cuenta con atención por médicos especialistas en Reumatología. En vista de lo anterior mencionado, durante las últimas décadas se han formulados criterios de diagnósticos y clasificación siendo los de la ACR/EULAR 2010 ⁽⁶⁾ los que presentan mayor utilidad. La experiencia clínica juega un rol importante, se ha observado que las herramientas diagnósticas tienen una mejor aplicabilidad cuando es utilizado por médicos especialistas ⁽²⁾.

La artritis reumatoide es una entidad clínica que muestra un alto nivel de dificultad desde el momento de su diagnóstico y en la valoración de los índices de severidad. Partiendo de la fisiopatología heterogénea, la convierte en una enfermedad en la cual no existen biomarcadores o equipos de monitoreo específicos. La introducción de escalas como CDAI (S: 97%, E: 85.3%) y SDAI (S: 97.6% y E: 62.2%) ha permitido una mejor valoración de la severidad, se sugiere de igual manera la utilización de la escala DAS 28 ⁽⁷⁾.

La utilización de TCZ en monoterapia o en combinación con otro DMARD (cs/ts) presenta una mayor remisión de la enfermedad como se mostró en el estudio AMBITION, donde se encontró una remisión de 70% a las 24 semanas con el uso de ACR 20. La presencia de reacciones adversas

en ambas modalidades de administración es frecuente (>10%), sin embargo, por lo general son de características autolimitadas ⁽⁸⁾.

La utilización de un esquema de TCZ 8 mg/kg cada 4 semanas comparado con el uso de metotrexato (MTX), presenta mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior (7 vs 5%), cefalea (7 vs 2%), hipertensión (6 vs 2%) y aumento de ALT (6 vs 4%); de igual manera, la terapia combinada con csDMARD's presenta una mayor incidencia de efectos adversos ⁽⁸⁾.

Con la introducción de las nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas, muchas de las cuales se encuentran disponibles a nivel local, aunado con la mayor demanda de paciente que acuden por patologías reumatológicas y la poca información disponible; se considera menester la realización de estudios que busquen generar información de las reacciones adversas más frecuentes. Esto con el objetivo de mejorar la calidad de atención de la población y la calidad científica del médico tratante.

JUSTIFICACIÓN

En el HEODRA no se han realizado estudios que se enfoquen en la determinación de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con patología reumatológicas en particular la Artritis Reumatoide, por lo que se considera menester la determinación de las mismas, con especial énfasis en la respuesta al tratamiento.

La atención de paciente con enfermedades reumatológicas ha sufrido un auge desde la implementación de terapias biológicas por medio de la creación de una clínica enfocada a la atención de dichas entidades clínicas en el año 2021. Por lo que es relevante conocer la respuesta clínica y las reacciones adversas medicamentosas de los pacientes atendidos en la unidad.

La información obtenida de la realización de un trabajo científico de estas características, tomando en consideración que no se reportan estudios con anterioridad en el HEODRA permitirá la realización de esquemas de tratamiento enfocados a las reacciones adversas de los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, con lo que se mejorará la calidad de atención brindada por la institución y de igual manera, en el ámbito académico se logrará ampliar los conocimientos sobre esta entidad clínica, principalmente en relación con los tratamientos actualmente propuestos por las guías Europeas y Americana y sus reacciones adversas más comunes observadas en la población atendida.

Dicha tesis se realiza como un brazo de estudio del Cuasiexperimento llevado a cabo por la doctora Idania Escalante Mendoza titulada: *Eficacia y seguridad de tocilizumab versus terapias convencionales en pacientes con artritis reumatoide, en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello, en el período junio a diciembre 2022*, como parte de la búsqueda continua de información para mejorar la calidad académica y de atención de los pacientes atendidos con patología de carácter auto inmune.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad de origen multifactorial, que causa una importante limitación funcional de las articulaciones afectadas y es altamente deletérea de la calidad de vida de las personas diagnosticadas, principalmente de aquellos que se encuentran económicamente activos.

El número de pacientes atendidos por patologías de tipo auto inmunes ha aumentado de manera considerable desde la creación de una clínica enfocados en la valoración de estos pacientes en el hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello. Se ha logrado la implementación de terapias moduladoras de la enfermedad avalada por las guías internacionales, por lo que, conocer el índice de actividad de la enfermedad y principales reacciones adversas farmacológicas es de suma importancia.

Tomando en consideración los datos brindados con anterioridad, surge la principal pregunta de investigación de esta Tesis: ¿Cuál es la correlación entre el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes tratados con tocilizumab y DMARD's sintéticos en el HEODRA de junio – diciembre 2022?

Con el objetivo de sistematizar la pregunta principal de investigación, se plantea:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población estudiada?
2. ¿Cuáles son las características clínicas, laboratorio e índices de severidad de los pacientes con Artritis Reumatoide?
3. ¿Cuál es la asociación y correlación entre el perfil clínico e índices de actividad de la Artritis Reumatoide?
4. ¿Cuál es el índice de reacciones adversas y la correlación con los esquemas de tratamiento?

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la correlación entre el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con tocilizumab y DMARDs sintéticos en el HEODRA de junio - diciembre 2022.

Objetivos específicos

1. Caracterizar sociodemográficamente la población de estudio.
2. Describir las características clínicas, de laboratorio e índices de actividad de los pacientes con Artritis Reumatoide.
3. Establecer asociación y correlación entre el perfil clínico e índices de la actividad de la Artritis Reumatoide.
4. Determinar índices de reacciones adversas y la correlación con el esquema de tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Definición y generalidades

La Artritis Reumatoide se considera una patología sistémica, crónica autoinmune, con predilección por las articulaciones pequeñas de las extremidades, localizado preferentemente a nivel sinovial, llevando a la destrucción del cartílago y hueso subcondral ⁽⁴⁾. Su principal característica es la presencia de auto anticuerpos de tipo IgG en los que destacan el factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Cursa con manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares. El avance de la enfermedad se ve influenciado por factores genéticos y ambientales ⁽⁹⁾. Se considera una patología de origen multifactorial, todos los cuales llevan al deterioro funcional y de la calidad de vida de las personas afectadas. La presentación clínica es heterogénea, lo que dificulta el proceso diagnóstico y terapéutico, siendo necesario la utilización de métodos y escalas diagnósticas asociado con un acertado criterio clínico ⁽¹⁰⁾.

Epidemiología

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han llevado a cabo en países occidentales, donde se determina una prevalencia de 0.5-1.0% en Estado Unidos y Europa ⁽²⁾. En Latinoamérica tiene una prevalencia del 0.4%, con predominio en el sexo femenino en proporción de 8:1 ⁽¹¹⁾. La incidencia de la enfermedad experimentó una caída en la segunda mitad del siglo 20, sin embargo, luego de 1995, se observó un repunte de los casos, atribuido a factores ambientales (2). La prevalencia registrada en muchos estudios, muestran que la enfermedad en dos veces más común en las mujeres, principalmente asociado a factores de tipo hormonal, por la relación existente entre el postparto de pacientes primigestas y el mayor riesgo de desarrollar la patología ⁽¹²⁾.

Al tratarse de una patología de origen desconocido, juegan un rol transcendental múltiples factores de riesgo, destacando a nivel genético la presencia alelos del HLA DERB1, encontrado en pacientes con anti CCP positivo, de igual manera, se relaciona con el gen PTPN22 ⁽²⁾. En lo que respecta a los factores ambientales, se consideran “tiggers” de la enfermedad, donde figura el fumado como el principal involucrado, encontrándose en un 35% de los casos seropositivos. El bajo nivel

socioeconómico, la exposición a sílice, agentes infecciosos (Parvovirus, Chikungunya y Epstein-Barr), obesidad, patologías periodontales (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella copri*) y factores hormonales, son otros factores que han mostrado evidencia moderada ⁽¹³⁾.

Fisiopatología

Los eventos fisiopatológicos y cada etapa de la enfermedad se caracterizan por la aparición de grupo celulares y de marcadores inmunológicos que llevan a un espectro muy particular de manifestaciones clínicas. La fase preclínica está conformada por el conjunto de factores genéticos y epigenéticos, hasta alcanzar la fase sintomática. La citrulinación es el evento central, donde el fumado y ciertas cepas bacterianas (*P. gingivalis*), inducen la activación de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), lo que lleva a la modificación postranslacional de la arginina en proteínas intracelulares (histona) y de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno, fibrinógeno y vimentina), convirtiéndolos en epítopos de los auto anticuerpos ⁽⁴⁾.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por medio del “epítipo compartido”, inicia la cascada de eventos subsecuente, como lo es la presentación de antígenos a los linfocitos T que a posteriori van a estimular la formación de anticuerpos por parte de los linfocitos B ⁽¹²⁾. Estos eventos se encuentran presente hasta 10 años previos del inicio de la enfermedad. La presencia de anticuerpos no se considera una condición sine qua non para desarrollar la enfermedad, debido a que deben estar presente otros eventos inmunológicos (formación de inmuno complejos, activación del complemento o insulto microvascular) para que se presente la sinovitis ⁽¹⁰⁾.

Los tipos de células involucradas en las etapas tempranas y establecidas de la enfermedad son de tipo mononuclear, siendo los linfocitos CD4, macrófagos y células estromales los más característicos. Se presenta marcada inflamación sinovial, donde se las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) atacan la capa intima de la sinovia. Estos cambios iniciados en estadios tempranos, permanecen estables en el tiempo y se le conoce como “Ventana de oportunidades”. La

perpetuación de la sinovitis que se observa en la enfermedad establecida, se debe preferentemente a la activación de macrófagos y fibroblastos ⁽¹⁰⁾.

Las citocinas implicadas en la sinovitis, son formadas por los sinoviocitos (tipo A o macrófagos y tipo B o fibroblastos), siendo el TNF alfa, IL-1 e IL-6 las más representativas. Esto lleva a un segundo evento central, como es la infiltración de células del sistema inmune adaptativo por la presencia de linfocitos T CD4 de memoria, linfocitos B y células plasmáticas ⁽⁴⁾.

La artritis reumatoide presenta características hereditarias, aproximadamente el 60% en individuos con ACPA, son gemelos. El HLA presenta alelos relacionados: HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04; que son lo que presentan el epítipo compartido. Los pacientes con ACPA positivo, presentan alteración en el gen PTPN22 que codificada a la tirosina fosfatasa (importante en la multiplicación de linfocitos T y B) ⁽²⁾. Por otro lado, los cambios en la epigenética asociada en marcas epigenéticas de cromatina activa en células T CD4+ como metilación de ADN y acetilación de histonas; y portador del alelo de riesgo HLA-DRB1 y la transcripción ocurre en forma de fibroblastos sinoviocitos (FLS) ⁽⁴⁾.

Características clínicas

La Artritis Reumatoide presenta un variado grupo de signos y síntomas, los cuales, en su mayoría es compatibles con otras patologías del sistema musculoesquelético. La gamma de síntomas varía desde los que son propios de las articulaciones y manifestaciones sistémicas ⁽⁴⁾. La AR tardía, se desarrolla en pacientes de edad avanzada, mayores de 60 años, lo cuales tienen menor adherencia al tratamiento, lo que se traduce en un mal pronóstico ⁽¹⁴⁾. El inicio y progresión de la enfermedad es de características no lineal, y comprende desde una fase preclínica donde se encuentra los pacientes con factores riesgo, pasando por la fase de transición y por último dos estadios clínicos. Estos últimos subdivididos en estadio temprano y artritis reumatoide establecida y se caracterizan por presentar la denominada “Ventanas de oportunidades” en la cual se busca prevenir la cronicidad de la patología ⁽¹⁰⁾.

Manifestaciones articulares

El cuadro clínico puede ser de tipo agudo sintomático, sin embargo, la mayoría de los pacientes muestran un inicio insidioso (55 al 65%) variando de semanas a meses. Los síntomas articulares dentro de las cuales se destacan en las muñecas, las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas, se caracterizan por dolor, inflamación y rigidez matutina ⁽⁹⁾. La EULAR propone criterios clínicos para determinar lo que se conoce como “artralgia clínicamente sospechosa” con el objetivo de mejorar el rendimiento de los marcadores biológicos, de manera particular, la realización de anti CCP ⁽²⁾.

Manifestaciones extraarticulares

Se presentan por aumento de los reactantes de la fase aguda, principalmente localizado en ojos (escleritis, episcleritis y queratoconjuntivitis); pulmones y corazón, este último relacionado con mayores eventos adversos al aumentar el riesgo cardiovascular. Los nódulos reumatoides y vasculitis, normalmente observado en casos severos, actualmente son menos comunes. La incidencia de enfermedad pulmonar intersticial se ha aumentado, con un valor de 4 casos por 1,000 individuos por año, destacando el patrón de neumonitis usual. Las manifestaciones cardiovasculares representan mayor gravedad, con un promedio de supervivencia de aproximadamente 3 años ⁽¹⁰⁾. En este último grupo destacan: aceleración de la enfermedad aterosclerótica con enfermedad vascular, pericarditis (50% de pacientes con AR), miocarditis (poco frecuente) e inflamación endocárdica y aortitis granulomatosa (válvulas mitral y aórtica) ⁽¹¹⁾.

Criterios diagnósticos

Las características clínicas de la enfermedad, donde se remarca la presencia de poliartritis simétrica de predominio en manos y pies, con un curso crónico y persistente, pueden presentar variación interindividual en su presentación y severidad ⁽²⁾. Los exámenes complementarios utilizados para estimar la actividad de la inflamación son los análisis de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) y VSG, sin embargo, la detección de autoanticuerpos por ejemplo FR, ACPA y ANA's son necesarios para obtener un diagnóstico fiable ⁽¹⁵⁾. La correcta identificación de la

“artralgia clínicamente sospechosa” permite mejorar el diagnóstico, tomando en consideración la variedad de signos y síntomas presentes, principalmente en estadios tempranos y que ninguno es específico para artritis reumatoide. Por lo que, la utilización de auxiliares diagnósticos apoyado de una gran experiencia clínica, facilita el trabajo diagnóstico ⁽²⁾.

Criterios de clasificación

El objetivo de los criterios de clasificación de la AR, es lograr definir un grupo homogéneo de pacientes que comparten características clínicas. Estos criterios por lo general son correctos a nivel grupal, pero permite diagnósticos erróneos a nivel individual; esto llevaría a resultado tanto falso positivos como falso negativos ⁽²⁾. American Rheumatism Association en el año 1958 fue la primera en establecer criterios de clasificación. Posteriormente se establecieron los criterios American College of Rheumatology (ACR) de 1987 ⁽¹⁶⁾, pero en 2010 el ACR y la EULAR crearon los nuevos criterios de clasificación EULAR/ ACR 2010, que permite la identificación de pacientes en las etapas tempranas ⁽⁶⁾. Estos criterios clínicos y de laboratorio, remarcando: distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas (tabla 1). Los pacientes que logran puntuaciones iguales o mayores de 6 puntos, se considera que cumplen criterios de AR, logrando el diagnóstico y tratamiento temprano ⁽¹⁷⁾.

Tabla 1. Criterios de clasificación para la artritis reumatoide del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2010

Población objetivo (¿Quién debe hacerse la prueba?): Pacientes que:	
1) Tener al menos 1 articulación con sinovitis clínica definida (hinchazón)	
2) Con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad	
Criterios de clasificación para la AR (algoritmo basado en la puntuación: sume la puntuación de las categorías A–D; se necesita una puntuación de 6/10 para clasificar a un paciente con AR definitiva)	
A. Participación conjunta	Puntaje
1 articulación grande	0
2-10 grandes articulaciones	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las articulaciones grandes)	2
4-10 pequeñas articulaciones (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
3-10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
B. Serología (se necesita al menos el resultado de 1 prueba para la clasificación)	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR positivo bajo o ACPA positivo bajo	2
FR positivo alto o ACPA positivo alto	3
C. Reactivos de fase aguda (se necesita al menos 1 resultado de prueba para la clasificación)	
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal o VSG anormal	1
D. Duración de los síntomas	
Menor de 6 semanas	0
Mayor de 6 semanas	1

Tomado de Aletaha et al., 2010 (6).

Los criterios revisados de 1987⁽¹⁶⁾, como lo expresa, se considerará que un paciente tiene Artritis Reumatoide si ha cumplido al menos 4 de 7 criterios (tabla 2), los criterios del 1 a 4 deben haber estado presente durante al menos 6 semanas. No se excluyen pacientes con 2 diagnósticos clínicos.

Tabla 2. Criterios revisados de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide

Criterios	Definición
1 Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dura al menos 1 hora antes de la mejoría máxima.
2 Artritis de 3 o más áreas juntas	Al menos 3 áreas articulares simultáneamente han tenido hinchazón de tejidos blandos o líquido (no sobrecrecimiento óseo sola) observada por un médico. Las 14 áreas posibles son derecha o izquierda, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñeca, codo, articulaciones de rodilla, tobillo y metatarsofalángicas.
3 Artritis de las articulaciones de las manos	Al menos 1 área hinchada (como se define arriba) en una articulación de muñeca, MCP o PIP.
4 Artritis simétrica	Compromiso simultáneo de las mismas áreas articulares (como se define en 2) en ambos lados del cuerpo (La participación bilateral de PIPS, MCP o MTP es aceptable sin simetría absoluta)
5 Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observado por un médico.
6 Factor Reumatoide sérico	Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide sérico por cualquier método para el cual el resultado ha sido positivo en el 4 % de los sujetos de control normales.
7 Cambios radiográficos	Cambios radiográficos típicos de la artritis reumatoide en la mano y la muñeca posteroanterior radiografías, que deben incluir erosiones o descalcificaciones óseas inequívocas localizadas en o más marcados adyacentes a las articulaciones involucradas (los cambios de osteoartritis por sí solos no califican)

Tomado de Arnett, et al. (1987)⁽¹⁶⁾.

Pruebas serológicas

Durante la evolución de la enfermedad el porcentaje de paciente con auto anticuerpos se incrementa desde 50% en etapas temprana hasta 80%, el primero en ser estudiado fue el factor reumatoide (sensibilidad 90% y especificidad de 85%), inmunoglobulina de la clase IgG hacia la porción Fc de IgG. A posteriori se descubrieron los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) (sensibilidad del 57% y especificidad del 96%); son anticuerpos que contienen citrulina, un amino ácido postraducciona resultante de la deiminación de la arginina ⁽¹⁸⁾. Para lograr un mejor rendimiento diagnóstico, se debe considerar que su uso en la población general no es eficiente, mostrando una prevalencia de apenas 2% ⁽²⁾.

La positividad de ACPA en la población general, se relaciona con apenas un 8% de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en los próximos 3 años de seguimiento (92% corresponde a falsos positivos). Cuando la valoración clínica es realizada por médicos con alta experiencia, principalmente Reumatólogos, en la identificación de pacientes con artralgia clínicamente sospechosa, la rentabilidad de los ACPA mejora, presentado una prevalencia del 67% para el desarrollo de la enfermedad al año de seguimiento (37% son falsos positivos) ⁽²⁾.

Evaluación de la enfermedad

Índices de Actividad

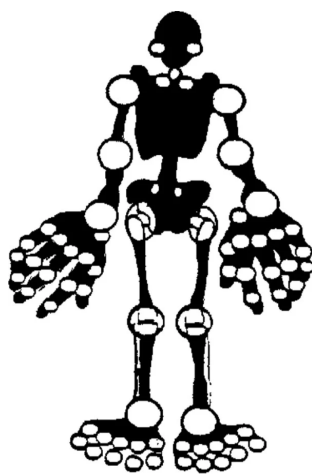
La actividad de la AR es un aspecto muy importante, comprende la evaluación de la actividad de la enfermedad que consta de: recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico y reactantes de fase aguda (VSG/PCR) ⁽¹⁹⁾.

Recuento Articular

La medición de articulaciones que presenten inflamación y derrame de tejidos blandos sin tomar en cuenta aquellas afectadas solo por deformidad o hipertrofia ósea, así como articulaciones

dolorosas o sensibles a la presión o movimiento. Se implementa el sistema de 28 articulaciones conformado por: hombros, codos, muñecas, de la primera a la quinta articulación metacarpofalángica, de la primera a la quinta articulación interfalángica proximal y las rodillas (19); siendo útil registrar haciendo uso de un homúnculo reumatológico como se muestra en la figura 1 ⁽²⁰⁾.

Figura 1. Homúnculo Reumatológico



Nota. Las articulaciones dolorosas se representan con una "x" y las dolorosas con un "círculo". Adaptado de Armbrust, et al., 2013 ⁽²⁰⁾.

Evaluación del Dolor

El dolor es el síntoma de mayor predominio en la AR por lo cual su evaluación y registro es necesario para comprender el impacto de la enfermedad en el paciente, el método comúnmente utilizado es el que se mide de 0 a 100 mm mediante la escala análoga visual horizontal (VAS/EVA). Sin embargo, puede medirse en una escala de 0 a 10, con una graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve a moderado, de 4 a 6 dolor moderado a grave y más de 6 dolor muy intenso ⁽²¹⁾.

Escalas de evaluación global

Las escalas de evaluación global pueden ser calificadas por el paciente ("evaluación global del paciente", PGA) o directamente por el médico o evaluador EGA). Existe diferencias entre la

perspectiva de cada escala, ya que en la evaluada por el paciente este se guía por el dolor, mientras que la realizada por el médico es más integral debido a que valora todos los atributos de actividad de la enfermedad. Ambas escalas se pueden presentar juntas y se miden utilizando VAS de 0 a 100, interpretado como 100 como el peor⁽²²⁾.

Reactantes de fase aguda

Existe una gran variedad de biomarcadores que reflejan la actividad inflamatoria de la enfermedad siendo los reactantes de fase aguda: PCR y VSG los más utilizados en la práctica clínica sus altos niveles se relacionan a sinovitis temprana y erosiones que se pueden observar mediante resonancia magnética, infiltrados celulares inflamatorios en la membrana sinovial, activación osteoclástica y disminución de la densidad mineral ósea⁽¹⁹⁾.

Índices Compuestos

En el 2019 la ACR hizo una actualización de las medidas recomendadas para la actividad de la AR de las cuales cuatro contaron con la aceptación total debido a su gran viabilidad y rendimiento, además, de presentar una alta correlación, estas son: SDAI, CDAI, DAS28 y RAPID3 siendo las tres últimas las que se aplicarán en este estudio⁽²³⁾.

DAS28-VSG/PCR

La puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) es una medida compuesta simplificada del DAS original, al igual que el DAS el DAS28 es una medida validada capaz de discernir los niveles de actividad de la AR ya sean bajos o altos⁽²⁴⁾.

El DAS28 (anexo 1) está constituido por el conteo de 28 articulaciones inflamadas (SJC) y dolorosas del paciente (TJC), evaluación global por el paciente (PGA) y datos de laboratorio siendo estos VSG o PCR. Las ecuaciones utilizadas varían en dependencia del reactante que se use ya sea VSG o PCR respectivamente. Los resultados que se obtengan denotaran una categoría en base a la actividad que el paciente presente⁽²³⁾.

RAPID3

La evaluación rutinaria de los datos del índice de pacientes (RAPID3), es una medida compuesta que se encarga de valorar la función física, dolor y estimación global del paciente. A través del Cuestionario de Evaluación Multidimensional de salud (MDHAQ) este índice no cuenta con exámenes de laboratorio o conteo de articulaciones. Los componentes que lo conforman se encuentran valorados en un rango de 0 a 10 puntos, su fórmula se encuentra reflejada como MDHAQ + Dolor VAS + PGA VAS, categorizado por remisión (≤ 3), baja actividad (4–6), moderada actividad (7-12) y alta actividad (≥ 13) ⁽²⁵⁾.

Tratamiento: T2T, treat to target

Los fármacos utilizados para mitigar los signos y síntomas de la enfermedad son los fármacos modificadores de la enfermedad reumática (DMARDs, por sus siglas en inglés). Estos a su vez se dividen en: DMARD sintéticos y DMARD biológicos (26). Las recomendaciones de tratamiento dadas por ACR se plantean en la tabla 3. Los DMARDs sintéticos se subdividen en dos categorías, tal como lo plantea Fraenkel ⁽²⁶⁾.

Convencionales sintéticos (csDMARD)

Metrotexato, sulfazalasa, leflunomida e hidroxicloroquina.

Dirigidos a objetivo específico (tsDMARD)

Son inhibidores de la Janus-kinasa (JAK) e incluyen tofacitinib, baricitinib y upadacitinib.

Fármacos biológicos (bDMARD)

Incluyen anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab; anti IL-6: tocilizumab; anti CD80-86: abatacept.

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento de AR, ACR 2021

Inicio del tratamiento en pacientes sin uso previo a DMARDs con actividad de la enfermedad de moderada a alta

La monoterapia con metotrexato se recomienda fuertemente sobre:

- Hidroxicloroquina o sulfazalasa
 - bDMARD o tsDMARD monoterapia
 - Combinación de metotrexato más un inhibidor no-TNF bDMARD o tsDMARD*
-

La monoterapia con metotrexato se recomienda condicionalmente sobre:

- Leflunomida
 - Terapia dual o triple con csDMARDs*
 - Combinación de metotrexato más un inhibidor del TNF*
-

El inicio de un csDMARD sin glucocorticoides a corto plazo (<3 meses) se recomienda condicionalmente sobre el inicio de un csDMARD con glucocorticoides a corto plazo.

Se recomienda encarecidamente el inicio de un csDMARD sin glucocorticoides largo plazo (≥ 3 meses) sobre el inicio de un csDMARD con glucocorticoides a largo plazo.

Inicio del tratamiento en pacientes sin uso previo a DMARDs con baja actividad de la enfermedad

La hidroxicloroquina se recomienda condicionalmente sobre otros csDMARD.

La sulfazalasa se recomienda condicionalmente sobre el metotrexato.

El metotrexato se recomienda condicionalmente sobre la leflunomida.

Inicio del tratamiento en pacientes tratados con csDMARD, pero sin metotrexato, con actividad de la enfermedad de moderada a alta#

La monoterapia con MTX se recomienda condicionalmente sobre la combinación de MTX más un bDMARD o tsDMARD.**

Nota. * La dirección del efecto beneficioso está a favor de la opción no preferida. # Otras recomendaciones para esta población de pacientes son las mismas que para los pacientes sin DMARD. ** La dirección del efecto beneficioso está a favor de la opción no preferida. La certeza de la evidencia es alta para la combinación de MTX más un inhibidor del TNF y moderada para otros bDMARD. Tomado y Traducido del "American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis". Fraenkel, et al., 2021. *Arthritis care & research*, 73(7), 924–939.

Convencionales sintéticos (csDMARD)

Metotrexato (MTX)

Es el fármaco de primera línea por su bajo costo y buen perfil de seguridad (Allard-Chamard y Boire, 2019). Inhibe la síntesis de dihidrofolato reductasa, lo cual evita la formación de folatos reducidos y timidilato sintetasa, generando la detención en la síntesis de purina y ácido timidílico, lo que interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN ⁽²⁷⁾. Tiene un inicio de acción: antirreumático: 3 a 6 semanas. Su administración es vía oral, subcutánea e intramuscular, se distribuye hasta los líquidos de tercer espacio, se concentra en gran cantidad en riñón e hígado, uniéndose en un 50% a proteínas. Cuando es administrado vía oral se metaboliza en la flora intestinal y en el hígado, en adultos la vida media va de 3 a 15 horas, el 80% se excreta por la orina sin cambios, el 10% a través de las heces ⁽²⁸⁾.

El metotrexato se utilizó por primera vez para la AR en el año 1980. En un estudio observacional prospectivo con 271 pacientes, se investigó el valor predictivo de la respuesta inicial en pacientes con AR en un año después de la administración del tratamiento, se observó el 20% de mejoría en 179 paciente, debido a una disminución del 20% de articulaciones inflamadas y VSG, también se encontró que la posibilidad de remisión después de 5 años ⁽²⁹⁾. Sus reacciones adversas más frecuentes son diarrea y náuseas, puede generar cirrosis (aumento del 15% de las enzimas hepáticas); fatiga, cefalea, alopecia, fotosensibilidad y prurito; las afectaciones a nivel hematológico son frecuentes como: la anemia grave después de 2 años de dosis bajas de metotrexato: $\geq 4\%$ a $< 10\%$, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia ⁽²⁷⁾.

Se indica en dosis inicial de 7.5 a 15 mg una vez por semana, con aumento de 2,5 a 5 mg/ semana cada 4 a 12 semanas según la respuesta (máximo: 25 mg/ semana), una vez que se logra la remisión de la enfermedad, se puede reducir gradualmente la dosis a 15 mg/ semana ⁽²⁷⁾.

Hidroxicloroquina (HCQ)

Es un antimalárico derivado de 4-aminoquinolona, indicado en pacientes con AR de baja actividad con buen pronóstico, no previene el daño articular, indicado de 200 a 400 mg diarios como dosis única diaria o dividida en 2 dosis ⁽³⁰⁾. Tiene un mecanismo de acción en aumentar el pH intracelular y degrada los lisosomas de la hemoglobina, mecanismos relacionados con la activación de receptores tipo Toll, altera las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento, inhibe la locomoción de los neutrófilos y la quimiotaxis de los eosinófilos. La respuesta requiere de varias semanas. Se caracteriza por su incompleta absorción, se une a proteínas en un 40%. Los metabolitos hepáticos son: bidesilcloroquina, desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina, posee una vida media de 40 días, del 15 al 25% se excreta por la orina como metabolito y fármaco inalterado ⁽³¹⁾.

Los ensayos clínicos que comparan HCQ con MTX determinan que la actividad de la enfermedad disminuye con ambos tratamientos después de 6 meses. La utilización de hidroxicloroquina al inicio de los síntomas en combinación con otro DMARD tiene mayor eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes. La reacción adversa más frecuente es la retinopatía con maculopatía, genera daños irreversibles, dependiendo de la concentración, la hemólisis se da en menos del 1% ⁽³¹⁾.

Sulfazalazina (SSZ)

El componente activo, el ácido 5-aminosalicílico, modula los leucotrienos, elimina los radicales libres y factor de necrosis tumoral, con una dosis oral de liberación retardada: inicial: 500 mg una o dos veces al día; hasta una dosis de mantenimiento de 1 g dos veces al día. Su acción para aliviar la AR empieza después de las 4 semanas. Su absorción es oral, la SSZ se une en un 99% a la albúmina, y la sulfapiridina en 70%. Se metaboliza en la flora intestinal del colon a sulfapiridina ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). La biodisponibilidad de la sulfazalazina es <15% y Sulfapiridina 60%, con una vida media de eliminación de $7,6 \pm 3,4$ horas, la cual se prolonga en pacientes de edad avanzada, mientras la sulfapiridina 14,8 horas (acetiladores lentos) y 10,4 horas (acetiladores

rápidos). Se excreta primordialmente por la orina. Sus reacciones adversas se describen como erupción cutánea (13%), colitis ulcerativa, elevación de pruebas de función hepática ⁽¹⁾.

Fármacos biológicos (bDMARD)

Los bDMARD biológicos que a pesar de la capacidad de estos medicamentos para disminuir la progresión de la enfermedad tienen como desventaja su alto costo y poca accesibilidad por lo cual su uso sigue siendo limitado ⁽¹¹⁾.

Tocilizumab (TCZ)

La IL-6 juega un papel importante en la AR; secretada por monocitos, linfocitos T, B y fibroblastos, y existe una relación directamente proporcional entre su concentración con la gravedad de la enfermedad, por lo cual se desarrolló un fármaco capaz de unirse a los receptores de la IL-6. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a los receptores de la IL-6 ya sea en su forma soluble o unidos a la membrana, con una estructura polipeptídica H2L2 típica las cadenas se encuentran ligadas por enlaces disulfuro y tiene un peso molecular de 148 kDa (11). La farmacocinética no se ve afectada por el uso de MTX, consumir alcohol, la edad o la raza y en la administración IV se disipa de la circulación con un curso bifásico ⁽³³⁾.

Desarrollado en japon, aprobado su uso en enero 2009 revelando en sus ensayos que en la monoterapia con TCZ el 80.3% de los pacientes con dosis 8mg/kg lograron una respuesta de mejoría del 20% mediante los criterios ACR20. En Estados Unidos fue aprobado su uso en 2009 en monoterapia o en combinación con MTX u otros DMARDs en pacientes los cuales no presentaban mejoras con uno o más anti-TNF. La dosis inicial es de 4 mg/kg, con posterior aumento a 8 mg/kg en base a la respuesta clínica y tolerabilidad con posible reducción a 4 mg/ kg. Administración única cada 4 semanas vía IV de 60 minutos de duración. No es recomendable dosis superiores a 800mg por infusión ⁽³³⁾.

Se ha evidenciado que en la AR establecida de mayor duración la monoterapia con TCZ ha reflejado un incremento en las tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 al igual que tasas de remisión DAS28 en contraste con MTX o adalimumab en monoterapia. En un estudio AMBITION a las 24

semanas se observó respuesta ACR20 con tocilizumab siendo superior a MTX, con diferencias significativas entre grupos a partir de las 2 semanas. Del mismo modo en la AR en etapa temprana se comprobó en el ensayo FUNCTION a las 24 semanas remisión DAS28 y respuestas ACR20, 50 y 70 en uso de TCZ vs MTX + placebo manteniéndose los resultados hasta las 104 semanas ⁽⁸⁾.

Las reacciones adversas se encuentran las infecciones (inmunosupresión), según el mecanismo están el aumento de enzimas hepáticas, anomalías en lipidograma, neutropenia, trombocitopenia, neoplasias malignas, trastornos desmielinizantes y perforaciones gastrointestinales. Debido a que es un anticuerpo humanizado existe la probabilidad de presentarse efectos por la vía de administración encontrándose durante la infusión hipertensión, cefalea, reacciones cutáneas y por último se han detectado reacciones de hipersensibilidad ⁽⁸⁾.

Descripción del sitio de estudio

Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello

Es la entidad médica responsable de garantizar la atención de salud basado en el Modelo de Salud Familiar y comunitario, es el único hospital público en el municipio de León y funciona como hospital de referencia de los demás municipios que tienen centros de salud y hospitales primarios. Ubicado en el centro de la ciudad de León, en el Barrio El Sagrario, en el costado sur del Colegio Seminario San Ramón Nonato (anexo 2).

Servicio de Reumatología del Departamento de Medicina Interna

Corresponde a la división del Departamento de Medicina Interna, donde se atienden pacientes no quirúrgicos de más de 15 años que acuden de manera espontánea a la unidad; el Servicio de Reumatología fue inaugurado en abril del 2021 con la llegada al Hospital de la Reumatóloga Dra. Idania Escalante. Donde se atienden todas las enfermedades autoinmunes sistémicas y organoespecíficas, brindando 3 ejes de atención: hospitalizados, consulta externa y terapia.

Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes

A través de la gestión institucional del HEODRA, el Servicio de Reumatología y el área de Insumos se dio apertura a la Unidad en junio del 2022, donde se atienden diferentes enfermedades autoinmunes y se aplican terapias biológicas e inmunoterapias.

HIPÓTESIS

Las características sociodemográficas tanto individuales como interindividuales, asociado de las formas clínicas de presentación de la artritis reumatoide permitirán conocer de manera acertada cuales son los grupos vulnerables para presentar formas severas de la enfermedad.

La implementación de esquemas de tratamientos que utilicen DMARD's de origen sintético o biológico en forma de monoterapia o terapia combinada, podría tener relación causal con la aparición y severidad de reacciones adversas en los pacientes tratados con dichos fármacos en el hospital Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello de junio - diciembre 2022.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio

Observacional analítico, correlacional, prospectivo, de corte transversal.

Área de Estudio

El área de estudio por lo Institucional/Organizacional, responde a la realización del protocolo de tesis dentro del Programa de Tesis para optar al título de la Especialidad de Medicina Interna.

El área de estudio de la presente investigación por lo técnico del objeto de estudio y la especialidad, estuvo centrada en los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el período junio a diciembre 2022 en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello.

La presente investigación por lo geográfico se realizó en el departamento de León, con base en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello, situado en el en el Barrio El Sagrario, en el costado sur del Colegio Seminario San Ramón Nonato.

Universo y Muestra

Universo y muestra

El universo estuvo representado por 90 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La muestra corresponde con el total de pacientes del universo.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acepten participar en el estudio.
2. Pacientes diagnosticados con AR atendidos en la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA.

3. Pacientes con AR mayores de 16 años.
4. Pacientes que se les aplicó tocilizumab en la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA entre los meses de junio a diciembre del 2022.
5. Pacientes con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés) negativo.
6. Pacientes con PPD positivo con radiografía de tórax negativa o al menos 4 semanas después del inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente.
7. Pacientes con pruebas serológicas de hepatitis B y C negativas.
8. Pacientes con prueba de VIH negativa.
9. Pacientes con Hematócrito > 25%.
10. Pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 2000/mm³.
11. Pacientes con recuento de plaquetas > 100 000/mm³.
12. Pacientes con ALT o AST (transaminasas) < 1,5 veces el límite superior normal.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acepten participar en el estudio.
2. Pacientes que son atendidos en el Servicio de Reumatología, pero no pertenecen a la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA.
3. Pacientes que se les administró tocilizumab, pero no tienen AR.
4. Pacientes con una infección crónica (tuberculosis, hepatitis) o enfermedad actual o reciente.
5. Pacientes con que esté tomando antibióticos.
6. Pacientes con una próxima cirugía.
7. Pacientes con enfermedad cardiovascular.
8. Pacientes con ERC estadio 4 o 5.
9. Pacientes con dislipidemia no controlada.
10. Pacientes con insuficiencia hepática crónica o aguda.
11. Pacientes con hipersensibilidad al componente Tocilizumab.
12. Pacientes con infecciones graves, durante una infección activa, incluidas las infecciones localizadas.

13. Pacientes con perforación gastrointestinal.
14. Pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de aparición reciente.
15. Pacientes embarazadas.
16. Pacientes lactantes.

Período de estudio: El presente estudio fue realizado en la cohorte de pacientes de junio a diciembre del 2022.

Matriz de Operacionalización de Variables e Indicadores (MOVI)

Tabla 4. Matriz de Operacionalización de Variables e Indicadores (MOVI)

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, Dimensiones o Categorías	Variable Operativa o Indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
1. Caracterizar sociodemográfica mente a los pacientes con artritis reumatoide	Datos sociodemo- gráficos	Descripción demográfica de los pacientes estudiados, de acuerdo con características, étnicas, geográficas, económicas, etc.	1.1.1 Edad	Cuantitativa discreta	Edad (politómica) Media Mínima Máxima
			1.1.2 Sexo	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
			1.1.3 Escolaridad	Cualitativa ordinal	1. Primaria 2. Primaria incompleta 3. Secundaria 4. Secundaria incompleta 5. Universitario 6. Alfabetizado 7. Analfabeto

2. Describir características clínicas, de laboratorio y e índices de actividad de la enfermedad.	Características clínicas	Identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante pruebas y la observación de sus signos o síntomas.	2.1. Diagnóstico de AR	Cualitativa nominal	1. Menor de 3 meses 2. Tres meses a 2 años 3. Mayor a 2 años
		Alteración congénita o adquirida de la configuración o de las medidas de un órgano, segmento o de todo el organismo.	2.2. Deformidad en las articulaciones	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No
		Características clínicas según los índices de actividad, en las semanas 0, 4 8 y 12	2.3.1 VAS (Escala visual análoga del dolor y evaluación global del paciente)	Cuantitativa discreta Cualitativa nominal	0-10 a. 1 a 3 dolor leve b. 4 a 6 dolor moderado c. Más de 7 dolor intenso
			2.3.2 RAPID3	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Valor a. Remisión: 0-3 b. Baja 4-6 c. Moderada: 7-12 d. Alta: 13 a más

			2.3.3 DAS28	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Valor a. Remisión b. Bajo c. Moderado d. Alto
	Factores de riesgo	Factores asociados a artritis reumatoide	2.4.1 Fumado 2.4.2 Caries dental	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No
	Exámenes de laboratorio	Marcador específico para AR y puede utilizarse para clasificar la AR en dos subclases diferentes: negativa a ACPA y positiva a ACPA.	2.5.1 ACPA	Cualitativa Dicotómica	1.Sí 0.No
		Proteínas producidas por el sistema inmunitario. Los factores reumatoides atacan articulaciones y glándulas sanas u otras células normales por error.	2.5.2 FR	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No

		Reactantes de fase aguda que sugieren inflamación y producción de sustancias proinflamatorias	2.5.3 VSG	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	a. Normal b. Alterado Valor mm/hr
			2.5.4 PCR	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	a. Normal b. Alterado mg/dl
		Porcentaje de glóbulos rojos con respecto al plasma	2.5.5 Hto/Hb	Cuantitativa continua	Porcentaje, gr/dl
			2.5.5.1 Grados de anemia (OMS)	Cualitativa nominal (Categoría)	Leve (Hb 11-11.9 gr/dl) Moderado (Hb 8-10.9 gr/dl) Severa (menor de 8 gr/dl)
		Medición de la excreción de creatinina para medir filtrado glomerular	2.5.6 Creatinina	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	a. Normal b. Alterado mg/dl
	Pruebas de función hepática	2.5.7 AST/ALT	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	a. Normal b. Alterado U/l	
Tratamiento recibido	Medicamento biológico que antagoniza los receptores de IL-6	2.6.1 Tocilizumab	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No	
	Es un antimalárico derivado de 4-aminoquinolona, indicado en pacientes con AR de baja	2.6.2 Hidroxicloroquina	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No	

		actividad con buen pronóstico.			
		Es una antimetabolito de folato que inhibe la síntesis, reparación y replicación celular del ADN.	2.6.3 Metotrexato	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No
		Disminuye la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y la reversión del aumento de la permeabilidad capilar.	2.6.4 Prednisona	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No
3. Establecer la asociación y correlación entre el perfil clínico e índices de severidad de la Artritis Reumatoide	Características sociodemográficas, características clínicas, deformidades y factores de riesgo.		Ítems		a.
	Índices de actividad		Ítems		a.

4. Determinar índices de reacciones adversas y la correlación con el esquema de tratamiento.	Seguridad con cada uno de los esquemas. Efectos adversos asociados a la terapia.	Tipo de tratamiento Índice de respuesta Reacciones adversas	4.1 Esquema de tratamiento	Cualitativa nominal (categoría)	T1 Grupo A T2 Grupo B T3 Grupo C T4 Grupo D T5 Grupo E T6 Grupo F
			4.2 Sofocos	Cualitativa dicotómica	1.Sí 0.No
			4.3 Escalofríos		
			4.4 Urticaria		
			4.5 Dificultad para respirar		
			4.6 Dolor de pecho		
			4.7 Hipertensión		
			4.8 Hinchazón de cara y manos		
			4.9 Fiebre		
			4.10 Escalofríos		
			4.11 Anafilaxia		
			4.12 Infección		
			4.13 Herpes		
			4.14 Infección respiratoria		
			4.15 Infección urinaria		
			4.16 Elevación de AST ALT		
			4.17 Alteración de lípidos		
			4.18 Leucopenia		
			4.19 Neutropenia		
			4.20 Prurito		
			4.21 Caída del cabello		

Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos e Información

Técnicas Cuantitativas de Investigación

Técnicas Descriptivas

1. Las Estadísticas Descriptivas para variables de categorías (Nominales u Ordinales).
2. Las Estadísticas Descriptivas para variables de numéricas (discretas o continuas).
3. Gráfico de cajas y bigotes con IC 95%, media, mínima y máxima para variables numéricas.
4. Gráfico para Variables Dicotómicas, Individuales o en Serie.
5. El Análisis de Frecuencia por medio del Análisis de Contingencia.

Técnicas de Asociación / Correlación / Independencia

1. Correlación Pearson = Univariada Paramétrica.
2. Correlación de Spearman = No Paramétrica.
3. Prueba de Asociación V de Kramer.

Procedimientos para la Recolección de Datos e Información

En un primer momento se aplicó la observación clínica como método de investigación cualitativa, se aplicaron criterios de diagnóstico y clasificación de artritis reumatoide y aplicaron criterios de inclusión.

En segundo lugar, se procedió a utilizar las fuentes de información: primaria, ya que la información se obtuvo de los mismos pacientes; y secundaria a través de la revisión de expedientes. En esta etapa se aplicaron los índices de actividad de la enfermedad y se evaluaron en cada repetición.

Tercero, se aplicó un Instrumento de recolección de datos: Se realizó una encuesta constituida por 4 segmentos, el primero brinda información sobre los datos sociodemográficos de los pacientes; el segundo segmento incluyó información sobre las características clínicas y de laboratorio.

El tercer segmento se incluyeron las escalas de medición de actividad de la enfermedad validadas por el Colegio Americano de Reumatología, los cuales valoraron subjetivamente la actividad de la enfermedad a través de RAPID3, VAS y HAQ. El RAPID3 se interpretó según los valores obtenidos, ambas escalas se calcularon mediante la Calculadora Sanofi que es una calculadora en línea validada por la Sociedad Española de Reumatología (anexo 4).

En el tercer segmento se usó la escala objetiva DAS28 (anexo 1) que fue aplicada, a través de la palpación, se cuantificó el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, y se evaluó valores de VSG o PCR. Los resultados se obtuvieron con calculadoras del DAS28-PCR y DAS28-VSG.

En el cuarto segmento se evaluó la presencia de reacciones adversas, con una escala de sí se presentó o no alguna reacción adversa.

En cuarto lugar, se procedió a la recolección de datos: se acudió al Servicio de Reumatología los días en los que fueron citados los pacientes para la aplicación de la terapia, se solicitó su consentimiento para el llenado de la encuesta y escalas.

Plan de Tabulación y Análisis Estadístico de Datos

Plan de Tabulación

Para el diseño del plan de tabulación que responde a los objetivos específicos de *tipo descriptivo*, se limitó solamente a especificar los cuadros de salida que *se presentan según el análisis de frecuencia y descriptivas de las variables a destacarse*.

Para el diseño del plan de tabulación que responde a los objetivos específicos de *tipo correlacional*, se realizaron los *Análisis de Contingencia* que corresponde, según la naturaleza y calidad de las variables a que fueron incluidas. Por tanto, los cuadros de salida se limitaron a especificar la Tabla de Contingencia con porcentajes de totales y la Tabla de Probabilidad de las *Pruebas de Correlación y Medidas de Asociación que son necesarias realizar*.

Plan de Análisis Estadístico

A partir de los datos recolectados, se diseñaron la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 25 para Windows y Software Estadístico InfoStat, versión 2017. Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, se realizaron los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo con la naturaleza de cada una de las variables (*cuantitativas o cualitativas*) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos. Se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a: (a) para las variables nominales transformadas en categorías: El análisis de frecuencia, (b) para las variables numéricas (continuas o discretas) se realizaron las estadísticas descriptivas, enfatizando en el Intervalo de Confianza para variables numéricas. Se realizaron gráficos del tipo: (a) pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permiten describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describen en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

Se realizaron los *Análisis de Contingencia para estudios correlacionales*, definidos por aquellas variables de categorías *que son relevantes*, a las que se les aplicaron los Análisis de Contingencia, tales como: Pruebas de Asociación V de Cramer, la Prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado). Estas pruebas de hipótesis estuvieron guiadas por la hipótesis estadística siguiente:

H₀: X e Y, ... son Independientes entre sí.

H_a: X e Y, ... son Dependientes entre sí.

Por otra parte, se realizaron Pruebas de Correlación **no** Paramétrica de Spearman (Rho de Spearman) y Correlación de Pearson (**r**), las cuales permitieron demostrar la correlación lineal entre variables de categorías, mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso, y el nivel de significancia preestablecido para la prueba entre ambos factores, de manera que cuando **p**

≤ 0.05 se ha rechazado la hipótesis nula planteada. Estas pruebas de hipótesis están guiadas por la hipótesis estadística siguiente:

$H_0: \rho = 0$ Ausencia de Correlación entre los factores.

$H_a: \rho \neq 0$ Correlación significativa entre los factores.

Consideraciones Éticas

Se debió mantener el criterio del respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar, de acuerdo con la declaración de derechos humanos de Helsinki y la Ley General de Salud de Nicaragua., además se respetó la Normativa- 166 del MINSA Nicaragua: Norma para la regulación de ensayos clínicos de medicamentos en seres humanos (MINSA; 2020). Garantizando los principios de *Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia*.

Por tanto, a fin de garantizar los aspectos éticos de esta investigación biomédica, se solicitó al comité científico hospitalario del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello la aprobación de la presente Tesis.

Como parte del proceso de selección de los pacientes, se explicó a cada uno de ellos el “*consentimiento informado*” (anexo 5).

RESULTADOS

Se estudió un total de noventa pacientes, quince por grupo de tratamiento; seleccionados sin aleatorización, cumpliendo criterios de inclusión, los cuales fueron seguidos de manera prospectiva y se obtuvieron los siguientes resultados. Los pacientes estaban distribuidos en 6 grupos de tratamiento como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. distribución porcentual de los pacientes por grupo de tratamiento, n=90

No.	Tratamientos	N°	%
1	Grupo A: TCZ 4-8 mg/kg/IV mensual, combinado con HCQ	15	16.6
2	Grupo B: TCZ 4-8 mg/kg subcutáneo mensual, combinado con HCQ.	15	16.6
3	Grupo C: TCZ IV mensual combinado con MTX oral.	15	16.6
4	Grupo D: TCZ IV mensual combinado con MTX subcutáneo	15	16.6
5	Grupo E: TCZ oral combinado con HCQ	15	16.6
6	Grupo F: MTX SC combinado con HCQ	15	16.6

1. Caracterización sociodemográfica a los pacientes con artritis reumatoide

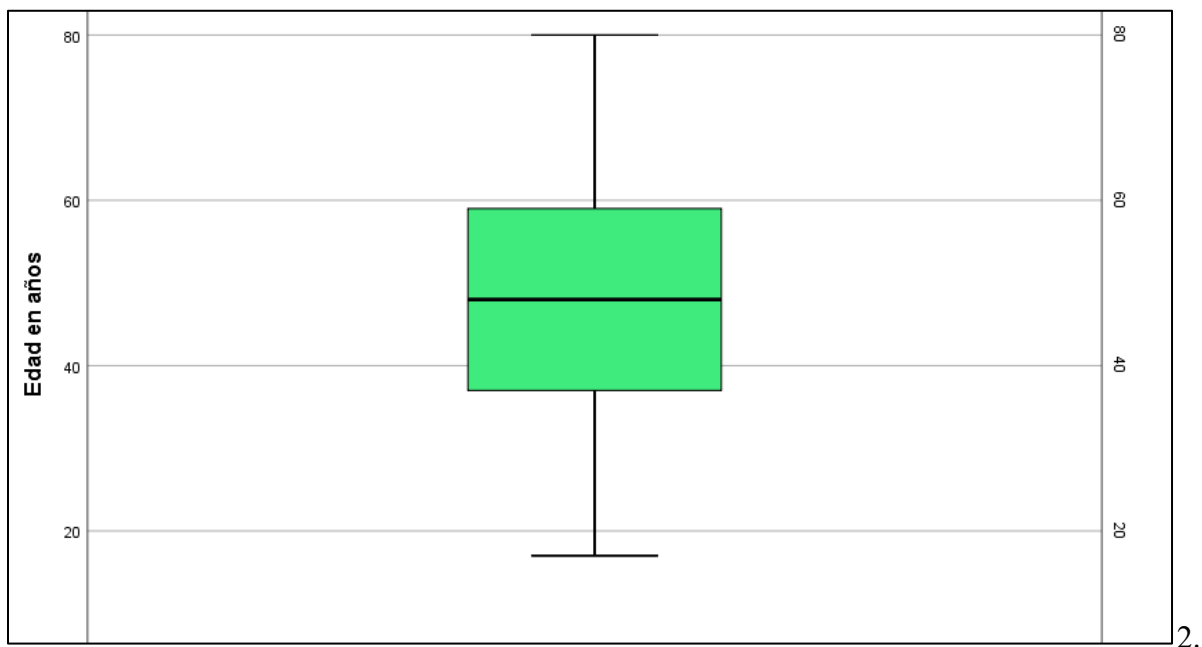
1.1 Edad

En la tabla 6 se muestra la media de edad de 47,34 años, con una DE 14,2. De tal manera se representa en la figura 2 por un gráfico de cajas y bigotes que permiten interpretar un rango intercuartílico (Q3-Q2) que acumula el 50% centrado en la media de edad. En el Q1 se acumula el 25% de los pacientes con edades por debajo de 37 años y en el Q4 se acumula el 25% de los pacientes con edades por encima de 58 años.

Tabla 6. Distribución descriptiva de los pacientes según edad, n=90

Descriptivas		Estadístico	Desviación estándar
Edad del paciente (en años)	Media	47,34	14,266
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	17
		Límite superior	80

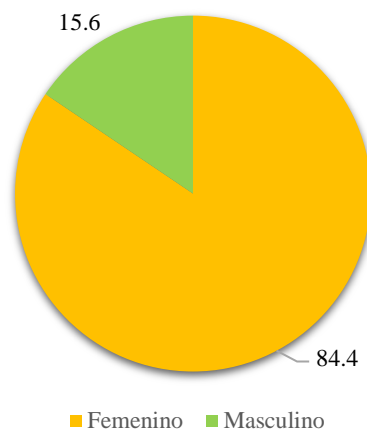
Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de los pacientes por edad, n=90



1.2 Sexo

La distribución por sexo de los pacientes con AR se muestra en la figura 3 con predominio del sexo femenino 84.4% (76).

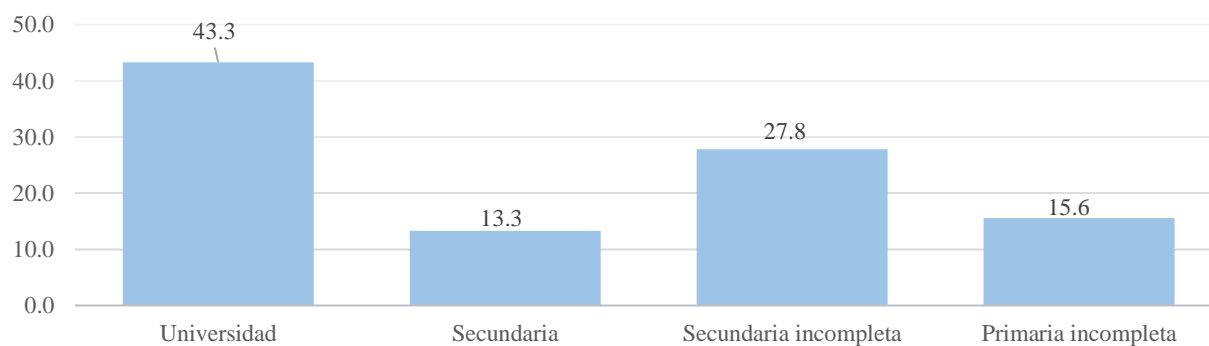
Figura 3. Distribución porcentual de los pacientes según el sexo, n=90



1.3 Escolaridad

En la distribución porcentual según el nivel académico (figura 4) el 43,3% (39) lo representan universitarios, seguido de secundaria incompleta 27,7% (25) y en menor porcentaje primaria incompleta 15,5% (14) y secundaria 13,3% (12).

Figura 4. Distribución porcentual de los pacientes según la escolaridad, n=90

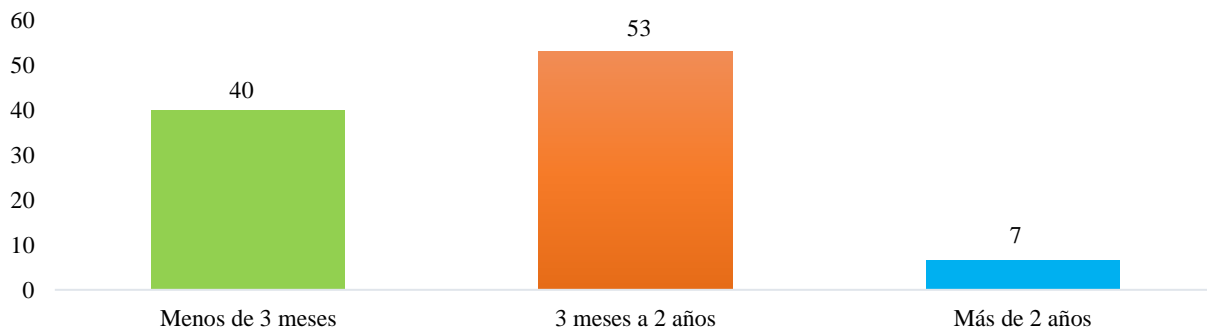


2. Características clínicas, de laboratorio e índices de actividad de los pacientes con artritis reumatoide

2.1 Tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide

De acuerdo con el tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoide, los pacientes estuvieron distribuidos como se muestra en la figura 5, la mayoría se encuentran en el rango de diagnóstico de artritis temprana ente 3 meses a 2 años 53% (48), seguido de los que tienen menos de 3 meses de diagnóstico con 40% (36), y en menor frecuencia los que tienen diagnóstico muy tardío, es decir más de 2 años con 7% (6).

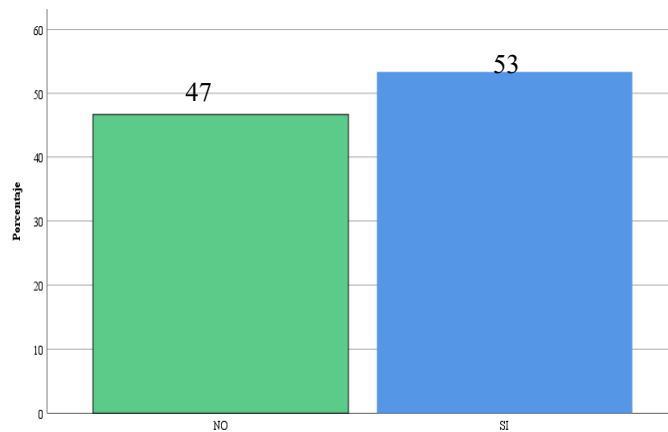
Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes según el tiempo transcurrido del diagnóstico, n=90



2.2 Incidencia de deformidades en los pacientes con Artritis Reumatoide

En los pacientes con Artritis reumatoide se encontró una incidencia de deformidades del 53% (48) al momento del estudio, tal como se muestra en la figura 6.

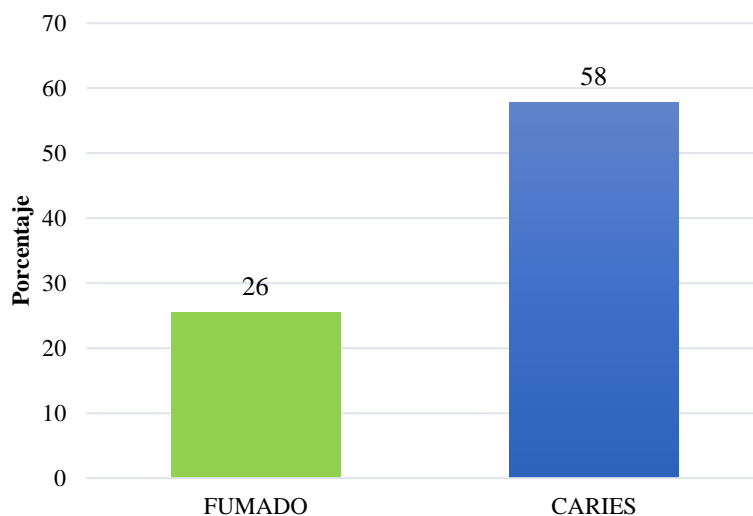
Figura 6. Distribución porcentual de los pacientes, de acuerdo con la incidencia de deformidades articulares, n=90



2.3 Factores de riesgo asociados al desarrollo de artritis reumatoide

Los factores asociados a los pacientes con Artritis Reumatoide se muestran en la figura 7, se encontró el fumado 26% (23) y caries dental 58% (52) como el más frecuente.

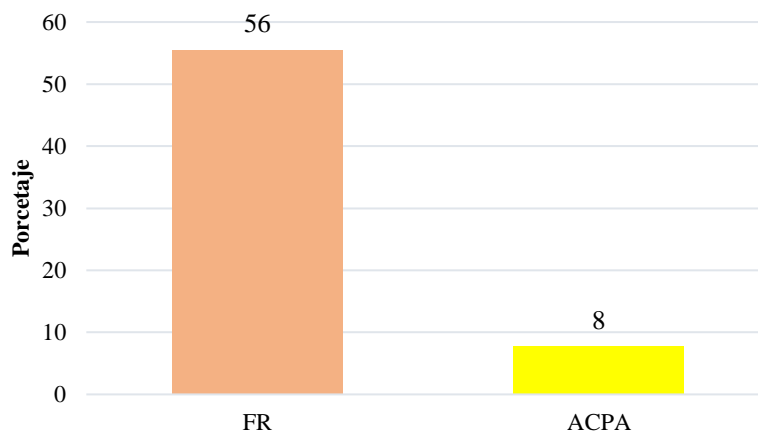
Figura 7. Distribución porcentual de los pacientes y factores de riesgo asociados al desarrollo de artritis reumatoide, n=90



2.4 Perfil inmunológico de los pacientes con artritis reumatoide

El perfil inmunológico encontrado en los pacientes con AR se muestra en la figura 8 y se caracteriza por Factor Reumatoide en el 56% (50) de los casos y Anti CCP o ACPA 8% (7).

Figura 8. Perfil inmunológico de los pacientes con artritis reumatoide, n=90



2.5 Hallazgos de pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio de rutina realizadas en los pacientes con AR para conocer su perfil renal, hepático y hematológico, en las mediciones basales y en la semana 12, se muestran en la tabla 7 y se encontraron valores medios de Hb 12,1 gr/dl iguales en la basal como en la semana 12, se muestra su distribución en un gráfico de cajas y bigotes en la figura 9.

Los hallazgos de química sanguínea, respecto a transaminasas AST y ALT (tabla 7), se observan valores medios en la semana basal de 23 UI/L y 23,8 UI/L y en la semana 12 de 24,2 UI/L y 24,6 UI/L, respectivamente, reflejados además en la figura 10 a través de un gráfico de cajas y bigotes. En los hallazgos de creatinina para medir función renal, la media se ubica en 0.9 mg/dl (tabla 7), tanto en la medición basal como en la medición a las 12 semanas, se observa su distribución por

cuartiles en la figura 11 a través de un gráfico de cajas y bigotes Q1 25% menor a 0,7 mg/dl, Q2 mayor a 1 mg/dl.

Los reactantes de fase evaluados muestran que el valor medio de PCR y VSG en la semana 0 se encuentran elevados, con 33,9 mg/dl (normal <6mg/dl) y 53,1 mm/hora (normal <20mm/hora) respectivamente (tabla 7); para el control de medición a la semana 12 de tratamiento se observan valores medios de PCR y VSG de 7,8 mg/dl y 33 mm/hora respectivamente. En la representación gráfica a través de cajas y bigotes la distribución de los valores de PCR se muestra en la figura 12 con Q2-Q3 con 50% media de distribución, el Q1 25% de los pacientes con valores menores a 10 mg/dl y Q4 25% mayor de 50 mg/dl en la semana 0 y Q1 de 0mg/dl y Q4 mayor de 10 mg/dl para la semana 12. En los valores de VSG se reflejan en la figura 13 con gráfico de cajas y bigotes Q2-Q3 50% con la media de distribución, Q1 menor de 40 mm/hora y Q4 mayor de 60 mm/hr para la semana 0; y Q1 menor de 10 mm/hora y Q4 mayor de 50 mm/hora para la semana 12.

Tabla 7. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, en los hallazgos de pruebas de laboratorio, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemoglobina, creatinina, AST y ALT, comparando las mediciones en la semana 0 y 12. n=90

Descriptivos	Estadístico							
	Media		IC95% para la media				Desviación estándar	
			Límite inferior		Límite superior			
	Semana		Semana		Semana		Semana	
	0	12	0	12	0	12	0	12
Hb	12.1	12.1	11.5	11.5	12.7	12.6	0.3	0.3
AST	23.0	24.2	18.5	19.3	27.5	29.2	2.2	2.4
ALT	23.8	24.6	18.9	19.6	28.6	29.6	2.3	2.4
Creatinina	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	0.025	0.025
PCR	33.9	7.8	14.9	3.7	52.8	12.0	9.1	2.0
VSG	53.1	33.0	41.6	22.7	64.6	43.4	5.5	5.0

Figura 9. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Hemoglobina en las semanas 0 y 12, n=90

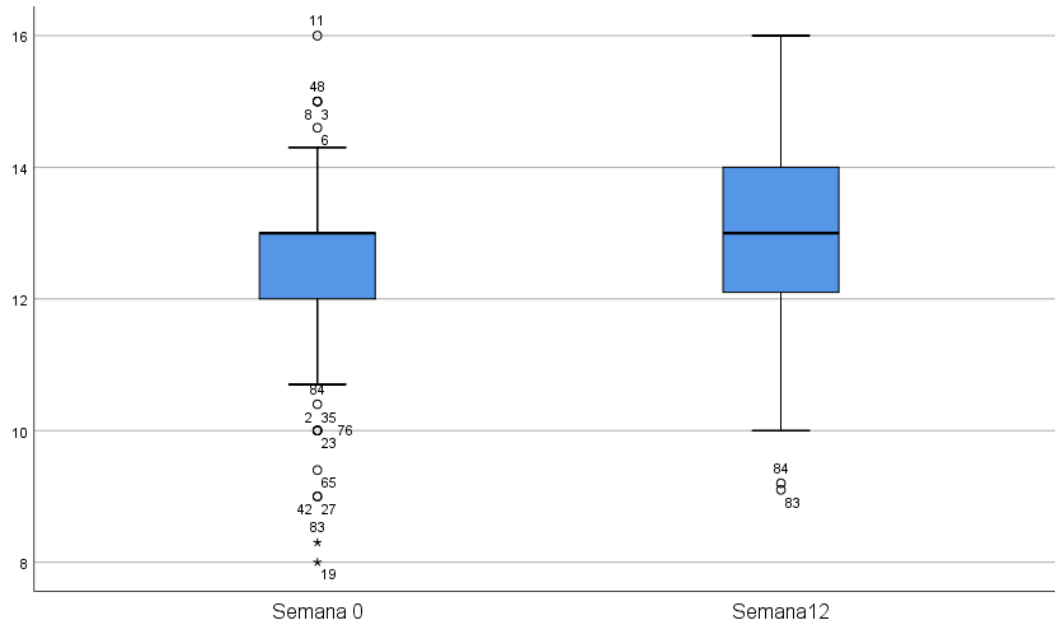


Figura 10. Descripción de medias e IC 95%, para valores de AST y ALT en las semanas 0 y 12, n=90

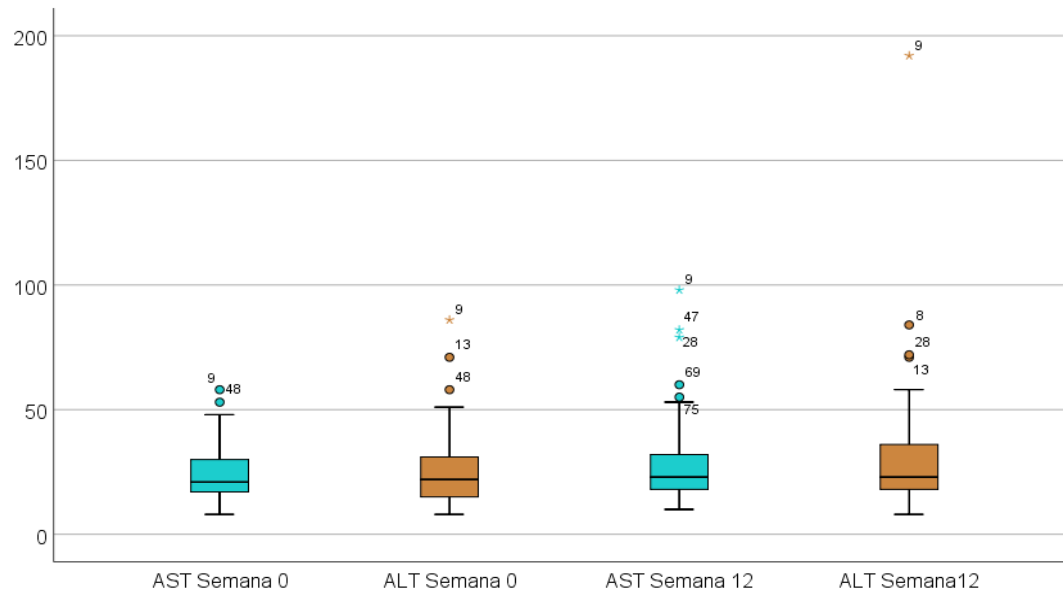


Figura 11. Descripción de medias e IC 95%, para valores de creatinina en las semanas 0 y 12, n=90

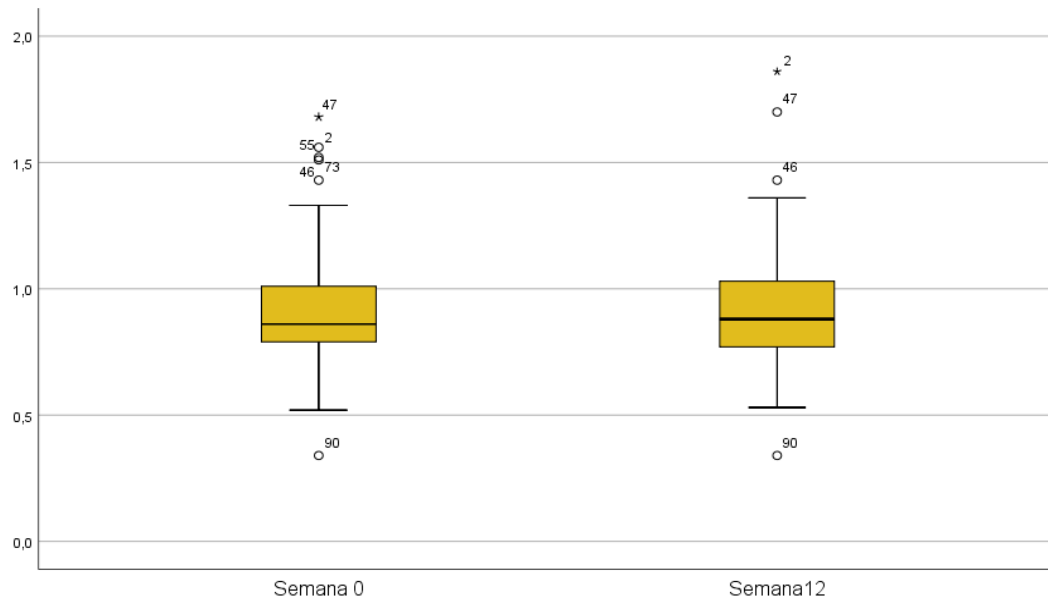


Figura 12. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Proteína C Reactiva en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90

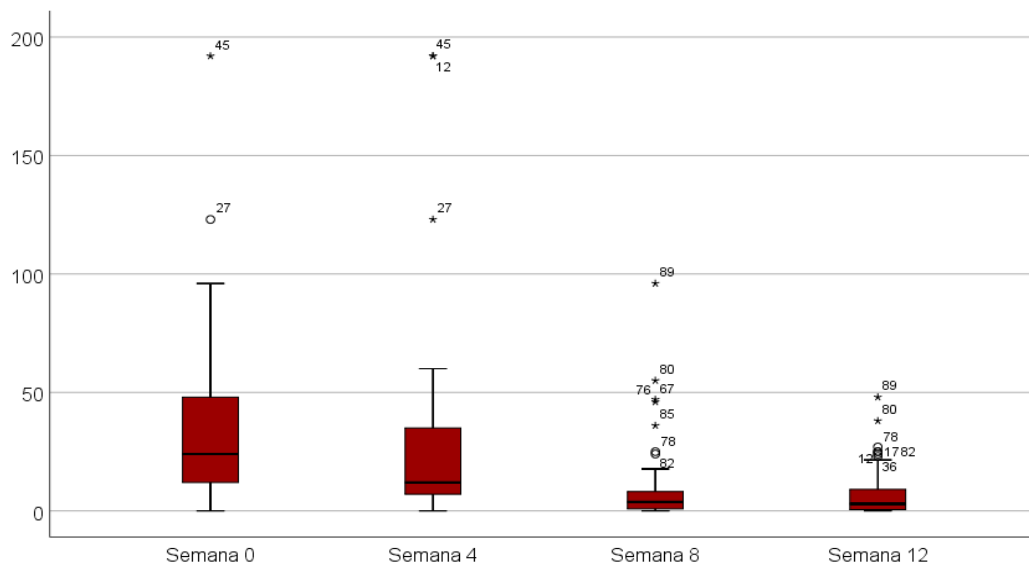
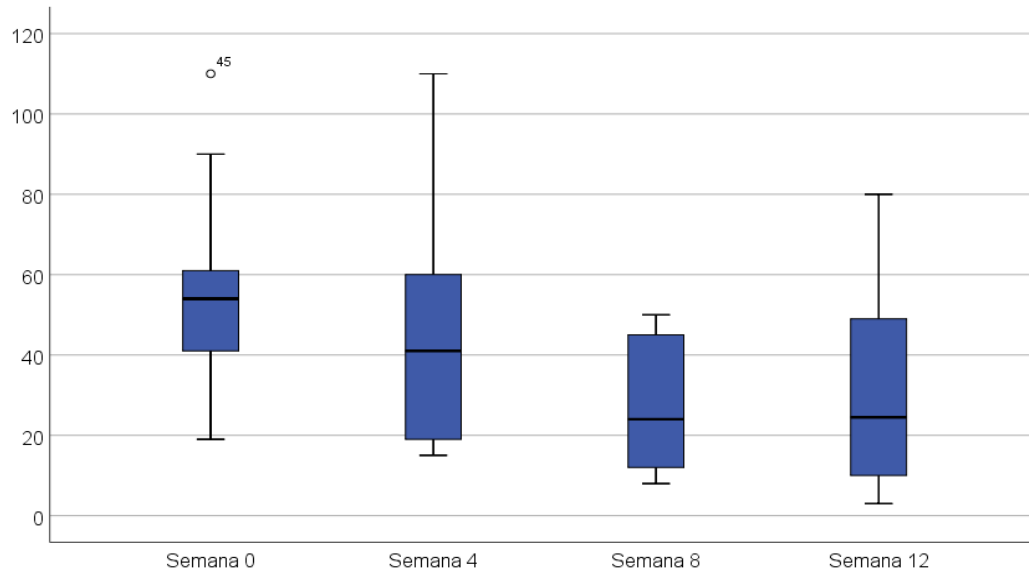


Figura 13. Descripción de medias e IC 95%, para valores de Velocidad de Sedimentación Globular en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90



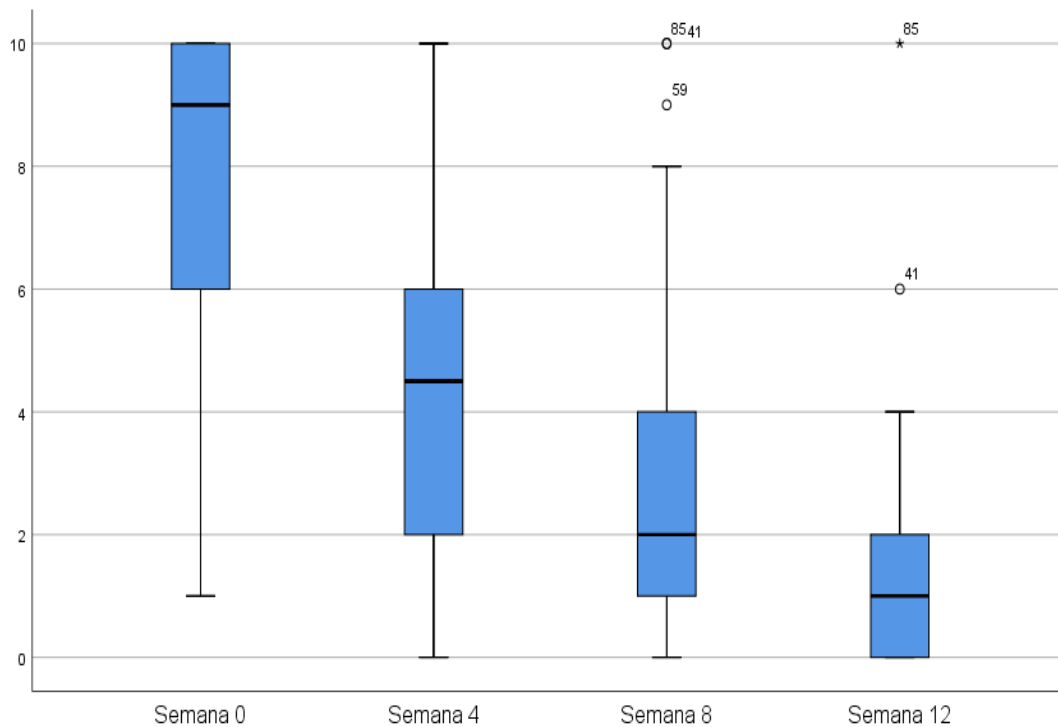
2.6 Características clínicas y clasificación según índices de actividad en las semanas 0, 4, 8 y 12

En la evaluación subjetiva del dolor en las diferentes mediciones mostrado en la tabla 8, se encontró para la semana 0 o basal una media de 7,94 DE 0,259; lo cual sugiere Dolor Intenso, en la figura 14 para un gráfico de cajas y bigotes que permite interpretar un rango intercuartílico (Q3-Q2) que acumula el 50% centrado en la media de dolor. En el Q1 se acumula el 25% de los pacientes con VAS por debajo de 6 y en el Q4 se acumula el 25% de los pacientes con VAS de 10. Se observa el cambio a través del tiempo, y en la semana 12 el VAS medio es de 1,3; lo cual sugiere dolor leve; con distribución por cuartiles en el Q1 25% VAS de 0 y en Q4 25% VAS mayor de 2.

Tabla 8. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para Escala visual análoga del dolor en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90

Descriptivos	Estadísticos			
	Media	IC95% a la media		Desviación estándar
VAS		Límite inferior	Límite superior	
Semana 0	7.94	7.43	8.46	0.259
Semana 4	4.20	3.62	4.78	0.290
Semana 8	2.71	2.25	3.17	0.231
Semana 12	1.30	0.96	1.64	0.173

Figura 14. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para Escala Visual Análoga del dolor (VAS) en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90



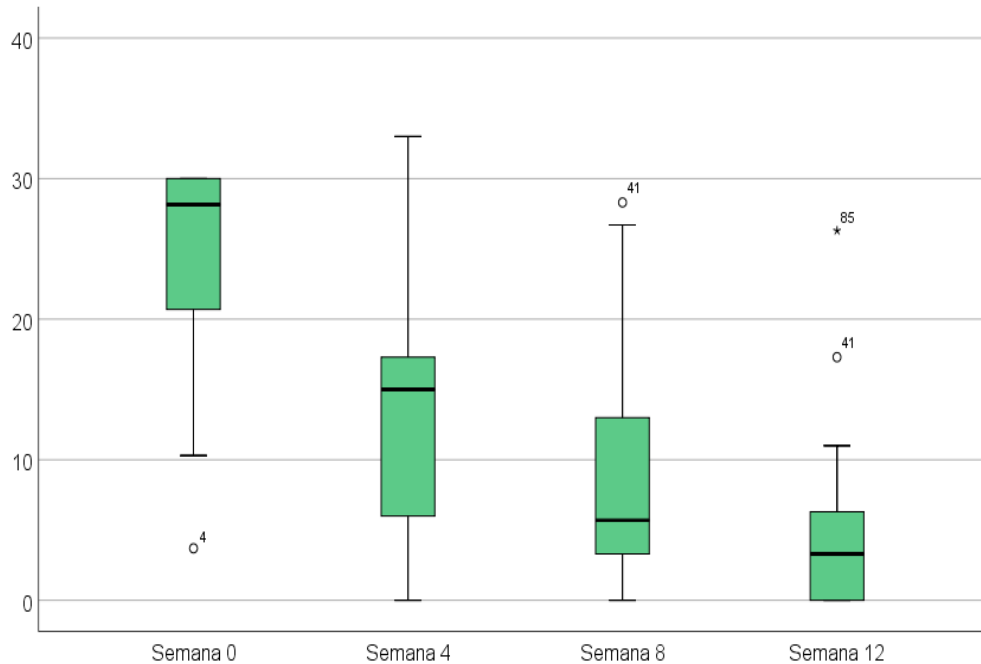
2.6.1 Índice de actividad RAPID3

En la evaluación del índice de actividad RAPID3 de los pacientes con AR, a través del seguimiento desde la semana 0 a la 12 mostrado en la tabla 9, se encontró para la semana 0 o basal una media de 24,8567 DE 0,68662; lo cual sugiere Alta Actividad de la Enfermedad, en la figura 15 para un gráfico de cajas y bigotes que permite interpretar un rango intercuartílico (Q3-Q2) que acumula el 50% centrado en la media del índice de actividad, estando en Categoría de Alta Actividad. En el Q1 se acumula el 25% de los pacientes con RAPID3 por debajo de 22 y en el Q4 se acumula el 25% de los pacientes con RAPID3 de 30. Se observa el cambio a través del tiempo, y en la semana 12 el RAPID3 medio es de 3,9102; lo cual sugiere baja actividad a remisión; con distribución por cuartiles en el Q1 25% de 0 y en Q4 25% RAPID3 mayor de 6.

Tabla 9. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para el índice de actividad RAPID3 de los pacientes en las semanas 0, 4, 8 y 12, n=90

Descriptivos	Estadístico			
	Media	IC95% para la media		Desviación estándar
Límite inferior		Límite superior		
RAPID3				
Semana 0	24.8567	23.4924	26.2210	0.68662
Semana 4	12.7656	11.1498	14.3813	0.81317
Semana 8	8.0800	6.7689	9.3911	0.65987
Semana 12	3.9102	2.9677	4.8528	0.47436

Figura 15. Descripción de medias e IC 95%, para el índice de actividad RAPID3 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90



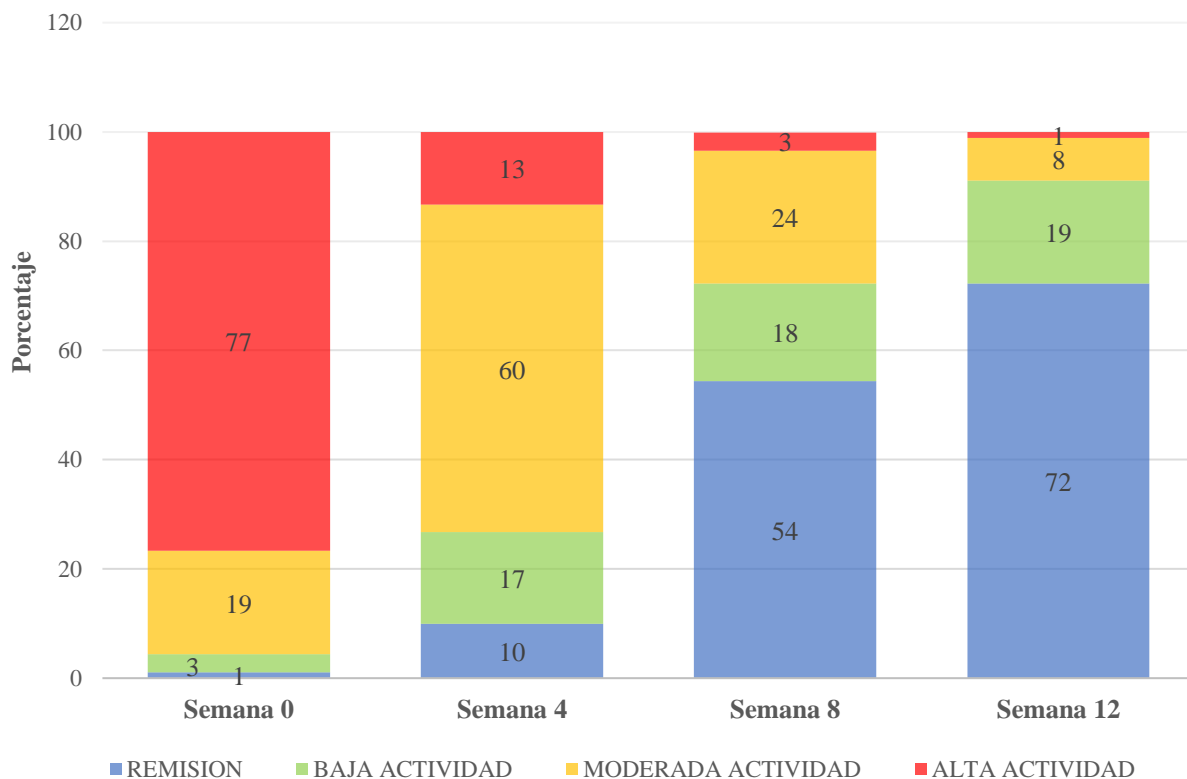
2.6.2 Índice de actividad DAS28

En la evaluación del índice de actividad DAS28 de los pacientes con AR, a través del seguimiento desde la semana 0 a la 12 mostrado en la tabla 10, se encontró para la semana 0 o basal una media de 5,9239 DE 0,13107; lo cual sugiere alta actividad de la Enfermedad ($DAS28 > 5,1$), se muestra, además, en la figura 16 para un gráfico de barras que en la semana basal el 77% de los pacientes (69), se encontraba en alta actividad. Relación que cambia para la semana 12 con un DAS28 con media de 1,8964 ($DAS28 < 2,6$) lo cual sugiere remisión, lo que corresponde al 72% de los pacientes (65) que se encuentran en categoría de remisión.

Tabla 10. Descripción de medias e intervalo de confianza 95%, para el índice de actividad DAS28 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90

Descriptivos	Estadístico			
	95% de intervalo de confianza para la media			
DAS28	Media	Límite inferior	Límite superior	Desviación estándar
Semana 0	5.9239	5.6635	6.1843	0.13107
Semana 4	3.9517	3.7283	4.1750	0.11242
Semana 8	2.5788	2.3190	2.8386	0.13074
Semana 12	1.8964	1.6514	2.1415	0.12333

Figura 16. Representación porcentual y comparativa del Índice de Actividad articular DAS28 de los pacientes en las semanas 0, 4 8 y 12, n=90



3. Relaciones de asociación y correlación entre perfil clínico e índices de actividad de la AR

3.1 Correlación de Spearman entre el tiempo de diagnóstico y la actividad de la AR

En el análisis de contingencia a través de la correlación no paramétrica de Spearman para tres variables de categoría entre el tiempo de diagnóstico y la actividad de la enfermedad se encontró correlación positiva muy baja del tiempo de diagnóstico con índice VAS de 0,079 y $p=0,101$, en cuanto a la correlación entre el tiempo de diagnóstico y RAPID3, DAS28, existe una correlación negativa muy baja con -0,156 y $p = 0.091$; -0.017 y $p = 0.097$, respectivamente (tabla 11).

Tabla 11. Correlación de Spearman entre el tiempo de diagnóstico y la actividad de la artritis reumatoide

Variable (1)	Variable (2)	N°	Spearman	Valor de p
Tiempo de diagnóstico	VAS	90	0,079	0,101
Tiempo de diagnóstico	RAPID3	90	-0.156	0.091
Tiempo de diagnóstico	DAS28	90	-0.017	0.097

3.2 Asociación entre deformidad articular, factores de riesgo y marcadores específicos (FR y ACPA) y la actividad de la AR

En la prueba de asociación entre una variable de categoría y una dicotómica a través de la prueba V de Cramer, estableciendo asociación entre deformidad articular e índices de actividad de la enfermedad como VAS, RAPID3 y DAS28, tal como se observa en la tabla 12; se encontró 0,166, 0,137 y 0,143 respectivamente, correspondiendo a una asociación débil sin significancia estadística con valores de $p>0,05$.

Respecto al fumado y los índices de actividad se encontraron valores de V de Cramer de 0,132, 0,070 y 0,130 correspondiente a una asociación débil sin significancia estadística con valores de $p>0,05$ (tabla 12). La asociación entre caries y el índice de actividad VAS con V de Cramer de

0,208 representa una asociación moderada, pero sin significancia estadística con valor de $p>0,05$; para RAPID3 y DAS28 es una asociación débil.

De acuerdo con el perfil inmunológico y los índices de actividad de la enfermedad, la asociación entre Factor Reumatoide y DAS28 representan una asociación moderada (0.255), pero sin significancia estadística con valor de $p<0,05$ (tabla 12). Respecto al ACPA y los índices de actividad todos representan una asociación débil sin significancia estadística ($p>0,05$).

Tabla 12. Asociación V de Cramer entre diferentes variables dicotómicas y la actividad de la AR

Variable (1)	Variable (2)	N°	V de Cramer	Valor de p
Deformidad articular	VAS	48	0.166	0.288
Deformidad articular	RAPID3	48	0.137	0.431
Deformidad articular	DAS28	48	0.143	0.608
Fumado	VAS	23	0.132	0.454
Fumado	RAPID3	23	0.070	0.803
Fumado	DAS28	23	0.130	0.679
Caries	VAS	52	0.208	0.143
Caries	RAPID3	52	0.184	0.217
Caries	DAS28	52	0.168	0.469
Factor reumatoide	VAS	50	0.195	0.181
Factor reumatoide	RAPID3	50	0.104	0.613
Factor reumatoide	DAS28	50	0.255	0.119
Anti CCP (ACPA)	VAS	7	0.120	0.523
Anti CCP (ACPA)	RAPID3	7	0.063	0.838
Anti CCP (ACPA)	DAS28	7	0.183	0.388

3.3 Correlación de Pearson entre el sexo y factores de riesgo asociados a la AR

Al evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de AR con respecto al sexo (tabla 13), se encontró que las deformidades fueron más frecuentes en las mujeres con 77% de los casos (37); así

mismo, el fumado fue descrito en 23 pacientes (26%), de los cuales el 56% eran hombres (13); por otro, lado se observó caries dental en 52 pacientes (58%), de los cuales el 78% eran mujeres (41).

En las correlaciones de Pearson establecidas entre los factores de riesgo asociados y el sexo, se obtuvo que la correlación entre deformidad y sexo presenta un riesgo relativo de 3,89 (IC95% 0,99-14,9) con significancia estadística con valor de $p = 0,039$. Entre fumado y sexo se obtuvo un RR de 12,12 (IC95% 3,2-44,6) con valor de $p = 0,000$; por último, la correlación entre caries y sexo con RR 3,13 (IC95% 0,8-12,1) con valor de $p = 0,086$, sin significancia estadística.

Tabla 13. Correlación de Pearson entre el sexo y factores de riesgo asociados a la AR

Factores de Riesgo Asociados	Femenino	Masculino	valor de p	RR (IC95%)
	N°	N°		
Deformidad	37	11	0,039	3,86 (0,99-14,9)
Fumado	10	13	0,000	12,12 (3,2-44,6)
Caries	41	11	0,086	3,13 (0,8-12,1)

3.4 Correlación de Pearson entre los índices de actividad de la enfermedad VAS, RAPID3 (subjetivos) y DAS28 (objetivo)

La Correlación de Pearson para establecer una relación entre los índices de actividad subjetivos como VAS y RAPID3 con el índice objetivo combinado DAS28 (tabla 14), se determina que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia esperada y la frecuencia observada con valores de $p = 0,000$, que corresponde a $<0,05$; por tanto, se correlaciona el VAS y DAS28 basal, el VAS y DAS28 a las 12 semanas; y RAPID3 y DAS28 basal y RAPID3 y DAS28 a las 12 semanas.

En la figura 17 se muestra a través de un gráfico de barras con el índice VAS donde el dolor severo se correlaciona con alta actividad de la enfermedad en la medición basal, y a las 12 semanas en la figura 18 se muestra que el dolor leve se correlaciona con la remisión de la enfermedad. Respecto al índice RAPID3, la medición basal (figura 19) se correlaciona la alta actividad medida por

RAPID3 con alta actividad por DAS28; de igual manera a las 12 semanas (figura 20) se correlaciona la remisión medida por RAPID3 que por DAS28. Para calcular el DAS28 se evaluaron PCR y VSG basales y a las 12 semanas, cuyos resultados muestran que hubo significancia estadística en el valor de PCR como índice de respuesta terapéutica con $p = 0,001$ (tabla15).

Tabla 14. Correlación de Pearson entre el índice de actividad VAS y RAPID3 con DAS28 en las mediciones basales y a las 12 semanas

Variable (1)	Variable (2)	N°	Pearson	Valor de p
VAS basal	DAS28 basal	90	0,389	0,000
VAS 12 semanas	DAS28 12 semanas	90	0,116	0,000
RAPID3 basal	DAS28 basal	90	0,339	0,000
RAPID3 12 semanas	DAS28 12 semanas	90	0,759	0,000

Tabla 15. Correlación entre PCR y VSG basales con PCR y VSG a las 12 semanas

Variable (1)	Variable (2)	N°	Pearson	Valor de p
PCR basal	PCR 12 semanas	78	1475,19	0,001
VSG basal	VSG 12 semanas	25	361	0,349

Figura 17. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad VAS con DAS28 basal

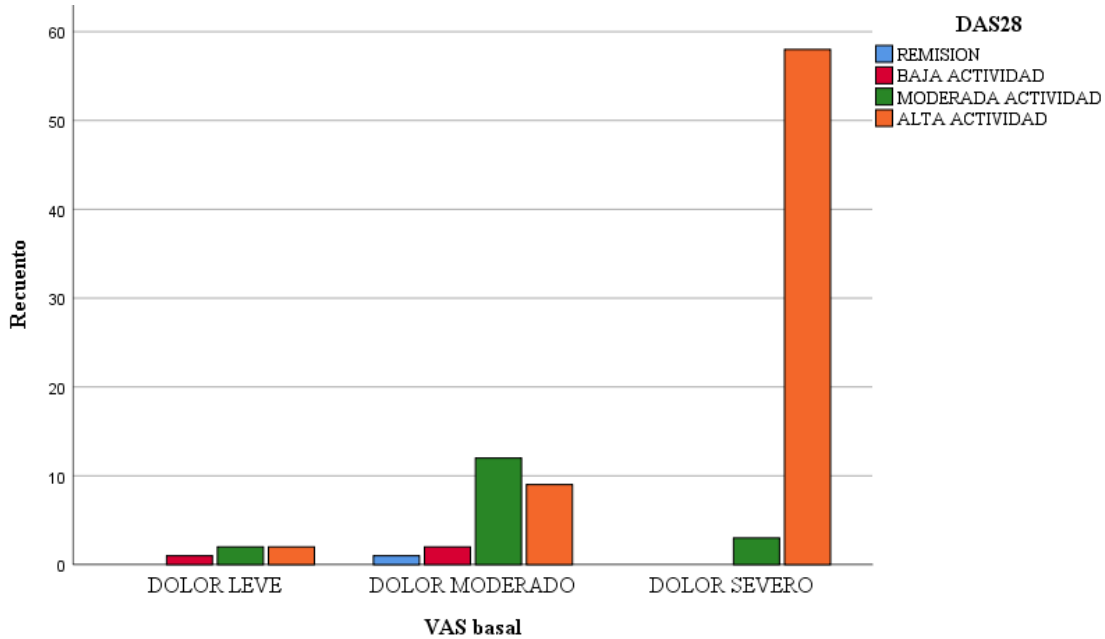


Figura 18. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad VAS con DAS28 a las 12 semanas de tratamiento

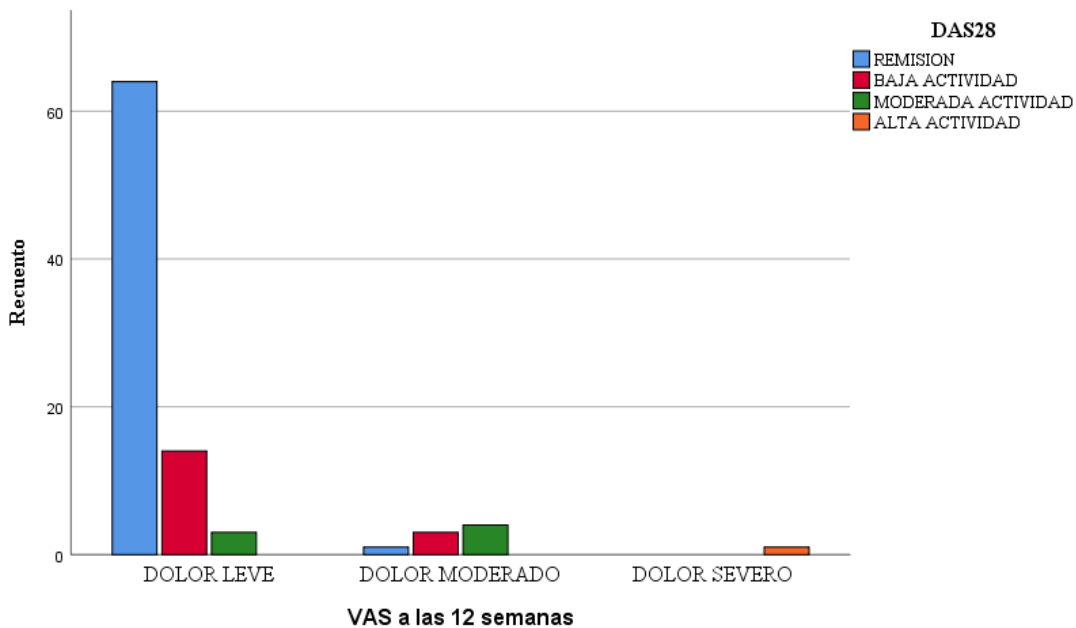


Figura 19. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad RAPID3 con DAS28 basal

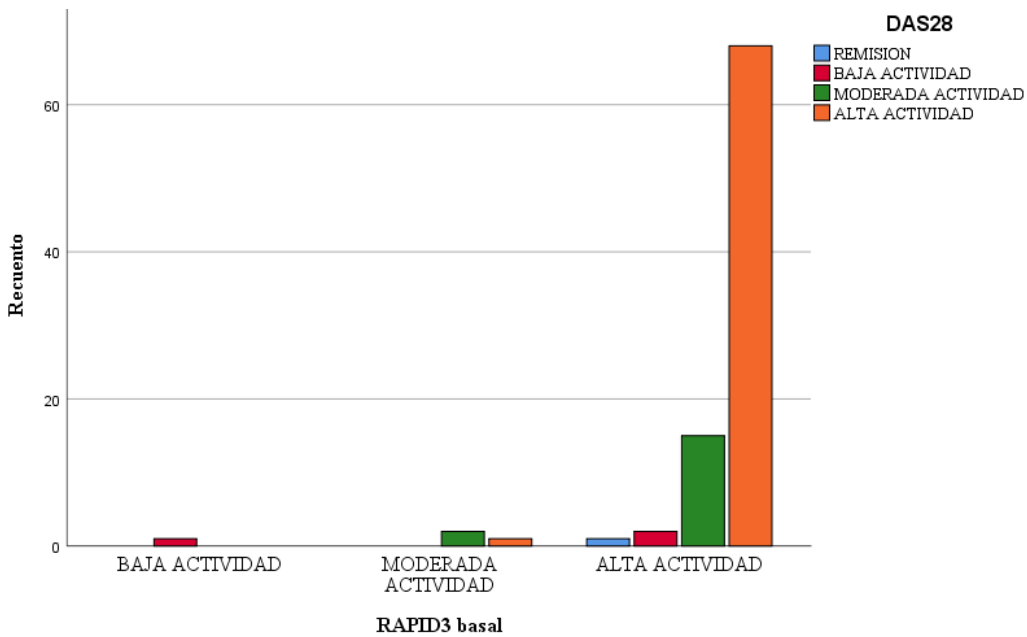
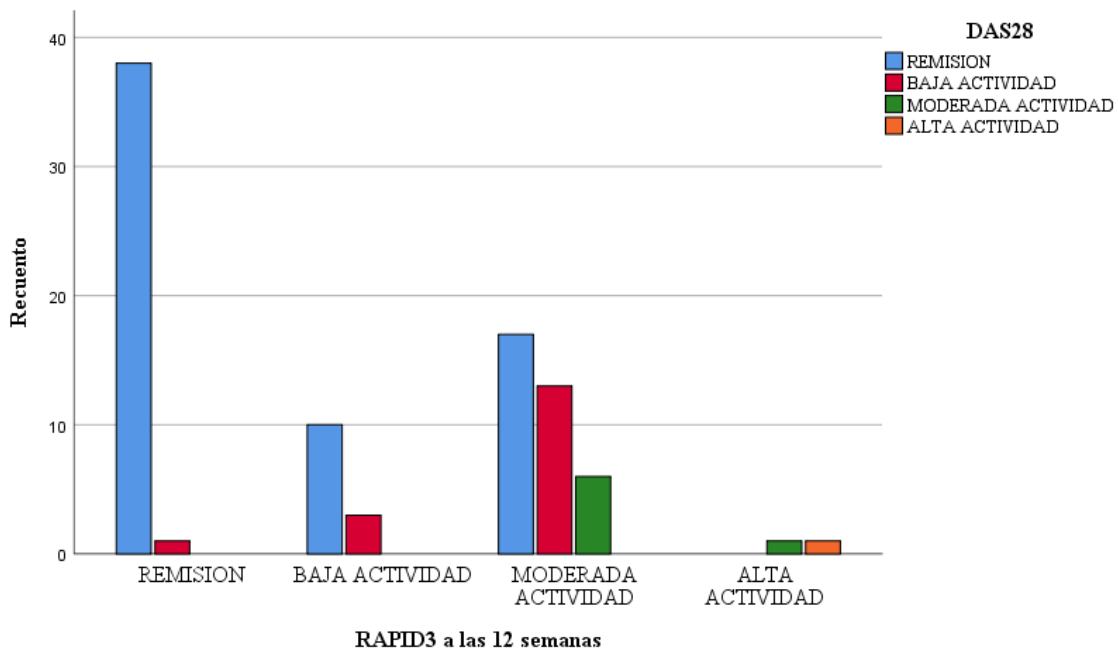


Figura 20. Gráfico de barras acerca de la Correlación entre el índice de actividad RAPID3 con DAS28 a las 12 semanas de tratamiento



4. Incidencia de reacciones adversas y correlación con el esquema de tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide

4.1 Incidencia de reacciones adversas

Respecto a las reacciones adversas observadas por cada esquema de tratamiento (tabla 16); se encontró que la dislipidemia fue la más frecuente en el 26% del total de pacientes (23); de acuerdo con los grupos de tratamiento se observó en el 47% (7) en TCZIV+HCQ y 33% (5) en TCZSC+HCQ, TCZIV+MTXO y TCZIV+MTXSC respectivamente.

La transaminitis fue la segunda reacción adversa más frecuente en el 14% del total (13), observada en todos los esquemas excepto el que incluye MTXSC+HCQ, presentándose en el 27% de los pacientes (4) que usaron TCZIV+HCQ y MTXO+HCQ. En tercer lugar, se presentó la leucopenia en el 8% de los pacientes (7), siendo más frecuente en los pacientes que usaron TCZIV+HCQ con 27% (4); en cuarto lugar, se presentó linfopenia en el 7% de los pacientes (6), observándose en el 7% (1) de los pacientes que usaron TCZIV+HCQ, TCZSC+HCQ, TCZIV+MTXO y MTXO+HCQ; en quinto lugar se encuentran las infecciones, presentándose en el 6% de los pacientes (5), siendo el herpes zóster la infección más común con 2 casos (1 en TCZSC+HCQ y 1 MTXSC+HCQ); de acuerdo con el esquema usado el grupo de MTXSC+HCQ presentaron más infecciones con 27% (4).

Reacciones de baja frecuencia con menos del 2% del total, 7% (1) por grupo de tratamiento se encontraron tos, caída del cabello, prurito, náuseas, vómitos y mareo.

Tabla 16. Incidencia de reacciones adversas en los pacientes de acuerdo con el esquema de tratamiento para el control de la Artritis Reumatoide

Reacción adversa	Esquema de tratamiento						Total %
	TCZIV+	TCZSC+	TCZIV+	TCZIV+	MTXO+	MTXSC+	
	HCQ %	HCQ %	MTXO %	MTXSC %	HCQ %	HCQ %	
Dislipidemia	47	33	33	33	7	-	26
Transaminitis	27	13	7	13	27	-	14
Leucopenia	27	-	13	7	-	-	8
Linfopenia	7	7	7	-	7	13	7
Infeción	-	7	-	-	-	27	6
• Herpes zóster	-	7	-	-	-	7	2
• Bronquitis	-	-	-	-	-	7	1
• Gripe	-	-	-	-	-	7	1
• Infeción urinaria	-	-	-	-	-	7	1
Tos	-	-	7	7	-	-	2
Caída de cabello	-	7	-	-	-	7	2
Prurito	-	7	-	-	-	-	1
Náuseas	-	-	-	-	-	7	1
Vómitos	-	-	-	-	-	7	1
Mareo	-	7	-	-	-	-	1
Total	15	15	15	15	15	15	90

4.2 Correlación entre los esquemas de tratamiento y efectos adversos

El coeficiente de correlación de Spearman para establecer correlación entre variables de orden y categoría mostrado en la tabla 17 que comprende el esquema de tratamiento y el índice de efectos adversos. En la correlación de Spearman entre los grupos de tratamiento A, B, C, D y E y el índice de efectos adversos, se obtuvo valor de $p < 0,05$ con significancia estadística para presentar reacciones adversas medicamentosa (RAM).

Tabla 17. Correlación de Spearman entre los esquemas de tratamiento y el índice de efectos adversos

Variable (1)	Variable (2)	N°	Spearman	Valor de p
TCZIV+HCQ*	Reacciones adversas	9	-0.127	0.042
TCZSC+HCQ*	Reacciones adversas	8	-0.118	0.040
TCZIV+MTXO*	Reacciones adversas	8	-0.118	0.040
TCZIV+MTXSC*	Reacciones adversas	10	-0.136	0.044
MTXO+HCQ*	Reacciones adversas	6	-0.100	0.035
MTXSC+HCQ*	Reacciones adversas	6	0.683	0.149

*Abreviatura: TCZ: tocilizumab; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; HCQ: hidroxicloroquina; MTX: Metotrexate; O: oral.

En la tabla 18 se establecen correlaciones de Pearson entre los esquemas de tratamiento y las reacciones adversas más frecuentes como dislipidemia, transaminitis, leucopenia e infecciones observando que; en los 4 grupos de tratamiento que incluyen tocilizumab se presenta dislipidemia con un RR de 16 (IC95% 2,1-131), con valor de $p = 0,001$, el grupo de tratamiento (1) TCZIV+HCQ presenta RR de 3,22 (IC95% 1,0-10,2) con valor de $p = 0,040$, representando significancia estadística. En los grupos que incluyen metotrexate se presenta un RR de 0,06 (IC95% 0,01-0,46) con valor de $p = 0,001$, con significancia estadística.

Respecto a la ocurrencia de alteraciones en las pruebas hepáticas (tabla 18), definido como transaminitis, se observa que los esquemas de tratamiento (1) TCZIV+HCQ, (2) TCZSC+HCQ, (5) MTXO+ HCQ y (6) MTXSC+HCQ, presentan riesgos relativos mayores a la unidad tales como RR 1,1 (IC95% 0,32-4,08), RR 2,6 (IC95% 0,69-10,1), RR 2,66 (IC95% 0,69-10,1) y RR 2,66 (IC95% 0,69-10,1), respectivamente; sin embargo, no cumplen significancia estadística ($p > 0,05$).

En la alteración en la serie blanca, definida como leucopenia (tabla 18), se presentó en el esquema de tratamiento (1) TCZIV+HCQ, con RR 8,7 (IC95% 1,7-44,3) y valor de $p = 0,003$, con significancia estadística; el resto de los esquemas no representan significancias estadísticas.

Al evaluar la correlación de infecciones a un esquema de tratamiento (tabla 18), se observa que los pacientes que usaron terapia convencional con metotrexate presentan un RR de 9,07 (IC95% 0,96-85) con valor de $p=0,023$ y, específicamente los que estaban en el grupo (6) MTXSC+HCQ con RR de 26 (IC95% 2,7-263) con valor de $p = 0,0001$; lo cual sugiere significancia estadística. Por otro lado, los pacientes que incluyeron tocilizumab en su esquema de tratamiento presentaron un RR de 0,1 (IC95% 0,01-1,03) con valor de $p = 0,023$ con significancia estadística.

Tabla 18. Correlación de Pearson entre los esquemas de tratamiento y las reacciones adversas más frecuentes

Esquema de tratamiento	Reacciones adversas más frecuentes							
	Dislipidemia		Transaminitis		Leucopenia		Infección	
	RR (IC95%)	p-valor	RR (IC95%)	p-valor	RR (IC95%)	p-valor	RR (IC95%)	p-valor
A	3,22	0,040	1,1	0,83	8,7	0,003	Indef	0,3
	(1,0-10,2)		(0,32-4,08)		(1,7-44,3)			
B	1,58	0,44	2,6	0,14	indef	0,21	1,26	0,83
	(0,47-5,2)		(0,69-10,1)				(0,13-12,2)	
C	1,58	0,44	0,89	0,89	2,15	0,37	indef	0,30
	(0,47-5,2)		(0,17-4,5)		(0,37-12,3)			
D	1,58	0,44	0,37	0,34	0,89	0,89	indef	0,30
	(0,47-5,2)		(0,04-3,12)		(0,17-4,5)			
E	0,17	0,06	2,66	1,40	indef	0,21	indef	0,30
	(0,21-1,3)		(0,69-10,1)					
F	indef	0,01	2,66	0,14	indef	0,21	26	0,0001
			(0,69-10,1)				(2,7-263)	
TCZ TOTAL	16	0,001	indef	0,08	indef	0,051	0,1	0,023
	(2,1-131)						(0,01-1,03)	
MTX TOTAL	0,06	0,001	0,87	0,83	indef	0,051	9,07	0,023
	(0,01-0,46)		(0,24-3,1)				(0,96-85)	

DISCUSIÓN

Se estudiaron 90 pacientes, representados en 6 grupos de tratamiento con 15 pacientes cada uno. Los pacientes presentaron una media de edad de 47,3 años, relacionado con lo reportado por García (34), con una media de presentación de 45 años con media 45,9 años⁽³⁵⁾.

El sexo femenino predominó en el 84,4%, con una relación 5/1 con respecto a los hombres. La cual es similar a los hallazgos de Gamboa-Cárdenas, et al⁽³⁵⁾, con 85,7% y Radu, & Bungau⁽³⁶⁾, pero, contrasta con los hallazgos de Mondragón y Zepeda⁽³⁷⁾, quienes reportan 66% prevalencia en mujeres.

El tiempo de diagnóstico de los pacientes con AR es predominantemente de 3 meses a 2 años y más de la mitad de los pacientes estudiados presentan alguna deformidad, lo cual sugiere que la mayoría han tenido intervenciones tardías. El tiempo en la AR es importante y una intervención diagnóstica y terapéutica temprana definida por lo que se conoce como "ventana terapéutica"; dicho concepto está respaldado por estudios que muestran que los pacientes tratados "tempranamente" (3 meses), tienen resultados favorables en comparación con los pacientes tratados tardíamente⁽¹⁷⁾.

Al evaluar la actividad de la enfermedad se utilizaron escalas recomendadas por la American College of Rheumatology tales como; RAPID3 y DAS28⁽²³⁾, por ser herramientas con mayor viabilidad tanto en su aplicación como en la interpretación de los resultados. Los hallazgos en la escala visual análoga del dolor, en su medición basal se encontraban con una media de 7,9 equivalente a dolor intenso, medida que mejoró drásticamente a las 12 semanas de tratamiento con una media de 1,3 equivalente a dolor leve. El índice de actividad RAPID3 en la medición basal la media se ubicó en 24,8 que sugiere alta actividad (>13), medida que disminuyó a las 12 semanas de tratamiento hasta la remisión con una media de 3,9 (≤ 3).

En el índice de actividad DAS28 se observó que en la medición basal los pacientes se encontraban con media de 5,9 correspondiente al 77% de los pacientes con alta actividad (DAS28>5,1), similar a lo observado por Gamboa-Cárdenas, et al⁽³⁵⁾, con una media basal de 6,1. El cambio se observó a las 12 semanas de tratamiento con una media de 1,8 representado por el 72% de los pacientes lo

cual sugiere remisión de la enfermedad ($DAS28 < 2,6$). dichos datos se contrastan por lo encontrado por Burmester et al ⁽³⁸⁾, quien observó mejoría y remisión en 39% de pacientes a las 24 semanas y Gamboa-Cárdenas, et al (35), con 19,6% de remisión a las 52 semanas.

Entre los factores asociados a artritis reumatoide se encontró el fumado en el 56% de los hombres, con RR de 12,12 (IC95% 3,2-44,6) con valor de $p = 0,000$, el tabaquismo ha sido implicado como uno de los factores de riesgo extrínsecos más importantes para el desarrollo y la gravedad de la AR, su impacto se relaciona con el estrés oxidativo, la inflamación, la formación de autoanticuerpos y los cambios epigenéticos como hipometilación del ADN y acortamiento de telómeros ⁽³⁹⁾.

La presencia de caries dental se encontró en el 57%. Estos datos se relacionan con Scher et al ⁽⁴⁰⁾, quien refiere que la AR está asociada con enfermedad periodontal, aunque la causalidad y la naturaleza de esta relación no está clara; sin embargo, Liao ⁽¹³⁾ expresa que cambios en el microbiota relacionados con la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella copri*; entre otros factores hormonales y reproductivos como el sexo femenino y la edad avanzada se asocian al desarrollo de AR. Otro factor fue el nivel educativo, encontrando que la mayoría son de nivel superior, sin embargo, Millar et al ⁽⁴¹⁾, reporta que la AR se asocia con bajos niveles educativos.

A pesar de que las causas y orígenes de la AR aún no se han esclarecido, se considera que la interacción entre factores genéticos y ambientales tienen un papel crucial y las investigaciones han identificado una serie de factores genéticos y ambientales que incrementan el riesgo de desarrollar la producción de autoanticuerpos y la enfermedad misma. De estos factores, el consumo de tabaco y la presencia del gen HLA-DRB1 son, respectivamente, los riesgos ambientales y genéticos más reconocidos ⁽⁴²⁾.

En el perfil inmunológico, el 56% de los pacientes tienen Factor Reumatoide positivo, y sólo el 8% tienen ACPA positivo, el cual se encontró en baja frecuencia porque los pacientes no lo realizaron. Sin embargo, Smolen et al ⁽¹⁹⁾, plantea que ACPA y FR se asocian a mayor riesgo de artritis reumatoide y están presentes en 50-70% de los pacientes.

En la evaluación de reactantes de fase aguda se observó que en la medición basal los pacientes presentaban PCR y VSG elevados con medias de 33,9 mg/dl y 53,1 mm/hr respectivamente; valores que mejoraron significativamente a las 12 semanas de tratamiento con PCR 7,8 mg/dl ($p = 0,001$), y VSG 33 mm/hr ($p = 0,34$), lo cual sugiere eficacia terapéutica independientemente del esquema de tratamiento con respecto al marcador de PCR. Smolen et al⁽¹⁹⁾, describe que los reactantes de fase aguda elevados son característicos de los pacientes con manifestaciones típicas.

En la correlación de Pearson entre los índices de actividad de la enfermedad de evaluación subjetiva como VAS y RAPID3 con el índice objetivo combinado DAS28, se encontró que existe una fuerte correlación con significancia estadística $p=0,001$, en las mediciones basales y a las 12 semanas; lo cual se corresponde que dolor severo se correlaciona con alta actividad y dolor leve se correlaciona con remisión por VAS y DAS28; así mismo alta actividad por RAPID3 es equivalente a alta actividad por DAS28, así como remisión por RAPID3 es equivalente a remisión por DAS28. Esto sugiere que el uso de escalas subjetivas que no requieren pruebas de laboratorio es igual de útil que DAS2 para establecer la actividad de la enfermedad. Esta aseveración corresponde con lo mostrado por Gavrilă, et al⁽⁴³⁾, donde existe una relación casi lineal entre estas actividades de la enfermedad y el deterioro de la función física o progresión del daño.

Las reacciones adversas se observaron en el 67% de los pacientes, siendo dislipidemia (26%), transaminitis (14%) y leucopenia (8%) las más frecuentes. Los grupos más representativos fueron los que incluyeron tocilizumab en su esquema, similar a lo observado por Machado-Alba, et al⁽⁴⁴⁾, quien reporta elevación de transaminasas. Las infecciones se observaron en el 6% de los pacientes, siendo el Herpes zóster el más frecuente, el grupo de tratamiento que más infecciones presentó fue el de MTXSC+HCQ.

En la correlación de Pearson entre los esquemas de tratamiento y el índice de efectos adversos se encontró que los esquemas que incluyen TCZ IV o SC, combinado con HCQ o MTX oral o SC, así como MTX oral con HCQ, se correlacionan con efectos adversos con valor de $p<0,05$ con significancia estadística y correlación negativa muy baja. Siendo MTX subcutáneo con HCQ el único esquema que no representa significancia estadística. Dichos datos se corresponden por lo

expresado por Ramiro, et al⁽⁴⁵⁾ acerca de que los bDMARD inducen más eventos adversos que los DMARD sintéticos convencionales.

La correlación de Pearson por esquemas de tratamiento mostró que los que incluyen tocilizumab presentaron dislipidemia con un RR de 16 (IC95% 2,1-131), con valor de $p = 0,001$, y el grupo de tratamiento 1 presenta RR de 3,22 (IC95% 1,0-10,2) con valor de $p = 0,040$, representando significancia estadística para dicha reacción. Los mecanismos por el cual se produce dislipidemia por el bloqueo de la IL-6, incluyen, inhibición de la captación de lípidos en las lesiones ateroscleróticas con distribución de los lípidos hacia el suero mejorando las características cualitativas de las lipoproteínas circulantes⁽⁴⁶⁾ y aumento en la expresión de apolipoproteínas en el hígado⁽⁴⁷⁾; sin embargo, los estudios sugieren que a pesar de que la dislipidemia es común en la terapia con TCZ, no aumenta el riesgo cardiovascular⁽⁴⁸⁾.

Por otro lado, los grupos que incluyeron MTX presentan un RR de 0,06 (IC95% 0,01-0,46) con $p=0,001$, lo cual expresa como factor protector para presentar dislipidemia. Este efecto del MTX se ha relacionado con mecanismos que confieren disminución de la mortalidad cardiovascular, tales como aumento en la acumulación intracelular de adenosina monofosfato (AMP) y 5-aminoimidazol-4- ribonucleótido de carboxamida que activa la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), argumentando que protege al endotelio vascular contra lesiones inflamatorias por inducción de genes protectores regulados por AMPK⁽⁴⁹⁾.

No hubo correlación con significancia estadística para alteraciones en las pruebas hepáticas. A pesar de que los estudios muestran que ALT y AST frecuentemente se alteran, las anomalías graves son raras⁽⁵⁰⁾. Suelen elevarse más en terapias combinadas con MTX y desaparecen después de la terminación de TCZ. Entre los mecanismos relacionados a la transaminitis se reporta una abundante expresión de IL-6R en los hepatocitos que produce daño hepático directo⁽⁵¹⁾.

La correlación de Spearman entre leucopenia se observó en el grupo 1 con RR 8,7 (IC95% 1,7-44,3) y valor de $p = 0,003$, lo cual sugiere riesgo relativo elevado de presentar leucopenia en tocilizumab IV; sin embargo, esta reacción no se asocia a infecciones serias, según lo reportado por Moots, et al⁽⁵²⁾.

El mayor riesgo de infecciones se observa en los pacientes que usaron terapia convencional con MTX con RR de 9,07 (IC95% 0,96-85) con valor de $p=0,023$ y, específicamente los que estaban en el grupo 6 con RR de 26 (IC95% 2,7-263) con valor de $p = 0,0001$. Los pacientes que usaron TCZ presentaron un RR de 0,1 (IC95% 0,01-1,03) con valor de $p = 0,023$, lo cual representa un bajo riesgo para presentar infecciones en quienes utilizaron terapias biológicas. Sin embargo, los estudios reportan que la incidencia de infecciones graves aumenta con los biológicos, aunque disminuye con el tiempo; y en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad maligna el tocilizumab es una opción por su menor riesgo de efectos⁽⁴⁵⁾.

La terapia con TCZ no muestra diferencias significativas con otras terapias biológicas⁽⁵³⁾; pero en la vida real TCZ presenta más efectos adversos sobre todo relacionado a infecciones oportunistas y bacterianas⁽⁵⁴⁾. Comparado con MTX, se reportan efectos frecuentes, pero generalmente leves, tales como gastrointestinales, hepatotoxicidad, neumonitis, hematológicos, nefrotoxicidad, dermatitis e infecciones, las cuales a menudo no son de severidad, tal como se observó en el presente estudio⁽⁵⁵⁾.

Limitaciones del Estudio

No se logró medir reactantes de fase aguda en el 100% de los pacientes en cada medición.

La asociación del ACPA en los pacientes con artritis reumatoide es poco valorable, porque pocos pacientes tenían resultados de esta prueba, debido a que no es parte del listado básico de Hospital.

CONCLUSIONES

1. Se estudiaron 90 pacientes, representados en 6 grupos de tratamiento con 15 pacientes cada uno, con 4 evaluaciones prospectivas. Predominó el sexo femenino en una relación 5/1, con una media de 47,3 años, con nivel educativo superior, la mayoría presentan más de 3 meses de evolución de la enfermedad, y 53% presentaron deformidades al momento del estudio.
2. Los factores asociados a la artritis se encontraron caries dental (57%), factor reumatoide (56%) y fumado (26%, 56% de los hombres); las características clínicas estaban definidas e integradas por los índices de actividad de la enfermedad en sus mediciones basales medias con VAS (7,9), índice RAPID3 (24,8) y DAS28 (5,9) en alta actividad; con reactantes de fase aguda elevadas, PCR (33,9 mg/dl) y VSG (53,1 mm/hr), sin hallazgos relevantes en la hematología, pruebas de función renal ni hepática. En las mediciones a las doce semanas, VAS (1,3), RAPID3 (3,9), DAS28 (1,8), con remisión en el 72%.
3. La correlación de Pearson entre VAS y RAPID3 con DAS28 son equivalentes $p=0,000$, la medición de PCR basal y a las 12 semanas se muestra como un marcador de respuesta terapéutica $p = 0,001$ (Pearson); existe correlación entre el fumado y el sexo con RR 12,1 (3,2-44,6), $p = 0,000$ (Pearson) y deformidad con el sexo con RR 3,86 (0,99-14,9), $p = 0,039$ (Pearson).
4. Las reacciones adversas más frecuentes en los grupos de TCZ fueron dislipidemia (26%), transaminitis (14%) y leucopenia (8%); y en los grupos de MTX fueron las infecciones (6%), siendo el Herpes zóster el más frecuente (40%). En la correlación de Spearman entre los esquemas de tratamiento y el índice de efectos adversos, se demostró que los que usaron TCZ, así como MTXO, se correlacionan con efectos adversos con $p < 0,05$. El uso de TCZ se correlaciona con la presencia de dislipidemia con un RR de 16,0 (2,1-131), $p = 0,001$ (Pearson); y en los que usaron MTX se expresa como factor protector para la misma. No hubo correlación con significancia estadística para alteraciones en las pruebas hepáticas $p = 0,08$. Se evidenció un elevado riesgo de leucopenia en el grupo de TCZIV con HCQ con RR 8,7 (1,7-44,3), $p = 0,051$ (Pearson). El mayor riesgo de infecciones fue evidenciado en los pacientes que usaron MTX con RR de 9,07 (0,96-85), $p = 0,023$; y en los que usaron TCZ presentaron bajo riesgo 0,1 (0,01-1,03), $p = 0,023$.

RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud

1. Tener disponibilidad de pruebas especiales para el diagnóstico oportuno de artritis reumatoide como el anti-péptido citrulinado.
2. Garantizar las terapias modificadoras de la enfermedad reumática como tocilizumab, metotrexate e hidroxicloroquina, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.
3. Expandir en todas las unidades de atención hospitalaria los programas de terapias para pacientes con enfermedades reumáticas.

A médicos de atención primaria y especialistas

1. Promover diagnóstico de artritis reumatoide muy temprana en las poblaciones de riesgo.
2. Referir oportunamente con Reumatología a los pacientes con sospecha de artritis reumatoide para garantizar que los pacientes inicien tratamiento en el período de ventana terapéutica (menos de 3 meses).

A los pacientes

1. Acudir de manera temprana a la atención médica ante la sospecha de artritis reumatoide.
2. Vigilar y mantener una adecuada salud bucal.
3. Cumplir los esquemas de tratamiento y seguimiento de manera adecuada para garantizar la remisión de la enfermedad y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'dell Jr. Kelley y Firestein: *Tratado de Reumatología*. s.l. : 10 ed. p2353. Elsevier. ISBN: 9788491133070, 2018.
2. van der Woude, D., van der Helm-van Mil. A. H. M. (2018). *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcome of rheumatoid arthritis.*, Best practice & research. Clinical rheumatology, págs. 174-187.
3. Safiri, S., Kolahi, A., Hoy, D., et al. (2017). *Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden Disease study 2017.*, Annals of the rheumatic diseases , págs. 1463-1471.
4. Smolen, J., Aletaha, D., Barton, A. et al. (2018) *Rheumatoid arthritis.*, Nat Rev Dis Pirmers.
5. Frisell, T., Bower, H., Morin, M., et al. (2023). *Safety of biological and targeted synthetic disease modifying atirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as use in clinical practice.*, Annals of the rheumatic diseases , págs. 601-610.
6. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M., Hobbs, K., Huiz. (2010). *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.*, Arthritis and rheumatism, págs. 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>.
7. Slama, I. B., Allali, F., Lakhdar, T., et al. (2015). *Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with Rheumatiod arthritis.*, BMC musculoskeletal disorders.
8. Scott, LJ. (2017). *Tocilizumab: A Review un Rheumatoid Arthritis.*, Drugs, págs. 77(17), 1865–1879. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>.
9. Angelotti, F., Parma, A., Cafaro, G., Capecchi, R., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2017). *One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. A One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology.* 2017, Clinical and experimental rheumatology, págs. 35(3), 368–378. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11882> .
10. Gravellese, E. M., & Firestein, G. S (2023). *Rheumatoid Arthritis - Common origins, Divergent Mechanisms*, The New England Journal of medicine , págs. 529-542.
11. Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'dell Jr. Kelley y Firestein: *Tratado de Reumatología*. s.l. : 10 ed. Elsevier. ISBN: 9788491133070, 2018.
12. Gibofsky, A. (2012). *Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis.*, The American Journa of maneged care, págs. 295-302.

13. **Liao, K.** Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. [aut. libro] et al. Hochberg M. *Hochberg Rheumatology*. s.l. : 7a ed. Elsevier, 2019, págs. 747-751.
14. **González ML, Rueda J, González H, Cantor E, Martínez A.** (2016). *Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia.*, Rev Colomb Reumatol, págs. 148-154.
15. **Peter C., Bent.** (2022). *Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis.*, UpToDate, págs. <https://www.uptodate.com/contents/investigational-biologic-markers-in-the-diagnosis-and-assessment-of-rheumatoid-arthritis#H26882544>.
16. **Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., & Luthra, H. S.** (1988). *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.*
17. **Raza, K., & Filer, A.** (2015). *The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close?.*, Annals of the rheumatic diseases, págs. 74(5), 793–794. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206993> .
18. **Allard-Chamard, H., & Boire, G.** (2019). *Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis.*, Clinics in laboratory medicine, págs. 39(4), 525–537. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.002>.
19. **Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B.** (2016). *Rheumatoid arthritis.*, Lancet, págs. 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
20. **Armbrust, W., Kaak, J. G., Bouma, J., Lelieveld, O. T., Wulffraat, N. M., Sauer, P. J., & van Sonderen, E.** (2013). *Assessment of disease activity by patients with juvenile idiopathic arthritis and the parents compared to the assessment by pediatric rheumatologists.*, Pediatric rheumatology online journal, págs. 11(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-48> .
21. **Pope, JE.** (2020). *Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis.*, RMD open, págs. 6(1), e001084. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001084>.
22. **Belmonte, M.** (2018). *Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios.*, Reumatol Clin, págs. 4(5):183-90. [https://doi.org/10.1016/S2173-5743\(08\)70185-0](https://doi.org/10.1016/S2173-5743(08)70185-0).
23. **England, B. R., Tiong, B. K., Bergman, M. J., Curtis, J. R., Kazi, S., Mikuls, T. R., O'Dell, J. R., Ranganath, V. K., Limanni, A., Suter, L. G., & Michaud, K.** (2019). *2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures.*, Arthritis care & research, págs. 71(12), 1540–1555. <https://doi.org/10.1002/acr.24042>.
24. **Gavrilă, B. I., Ciofu, C., & Stoica, V.** (2016). *Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new?.*, Journal of medicine and life, págs. 144–148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453744/>.
25. **Castrejón, I., & Pincus, T.** (2013). *Assessing remission in rheumatoid arthritis on the basis of patient reported outcomes--advantages of using RAPID3/MDHAQ in routine care.*, Bulletin of the Hospital for Joint Disease , págs. 136–141.

26. **Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R. et al.** (2021). *2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.*, Arthritis care & research, págs. 924–939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.
27. **Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Martínez MR, Corral FJB, Díaz MV.** (2021). *Artritis reumatoide: Tratamiento.*, Medicine, págs. 1681-93. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.028>.
28. **Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, Ballesteros G. y Santos A.** (2016). *Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide. Revisión sistemática.*, Rev Colomb Reumatol, págs. 102-14. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.002>.
29. **Krause, D., Gabriel, B., Herborn, G., Braun, J., & Rau, R.** (2016). *Response to methotrexate predicts long-term patient-related outcomes in rheumatoid arthritis.*, Clinical rheumatology, págs. 1123–1127. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3216-y>.
30. **Allard-Chamard, H., & Boire, G.** (2019). *Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis.*, Clinics in laboratory medicine, págs. 525–537. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.002>.
31. **Rempenault, C., Combe, B., Barnette, T., Gaujoux-Viala, C., Lukas, C., Morel, J., & Hua, C.** (2020). *Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review.*, Arthritis care & research, págs. 36–40. <https://doi.org/10.1002/acr.23826>.
32. **Alfaro-Lara, R., Espinosa-Ortega, H. F., Arce-Salinas.** (2019). *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Reumatologia clinica, págs. 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>.
33. **Koike, R., Harigai, M., Atsumi, T., Amano, K., Kawai, S., Saito, K., Saito, T., Yamamura, M., Matsubara, T., & Miyasaka, N.** (2009). *Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis.*, Modern rheumatology, págs. 19(4), 351–357. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0197-6>.
34. **García de Yébenes MJ, Loza E.** (2018). *Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario.*, Reumatol Clínica, págs. 14:3-6. <https://www.reumatologiainclinica.org/es-pdf-X1699258X18628548>.
35. **Gamboa-Cárdenas R., Ugarte-Gil M., Massardo L., Sacnun M., Saurit V., Cardiel M., Soriano E., Pisoni C., Galarza C., Rios C., Radominski S., Castelar G., Mezquita R., da Silveira G., de Freitas C., Caballero C., Rojas-Villarraga A., Forero E., Guibert M.** (2018). *Clinical Predictors of Remission and Low Disease Activity in Latin American Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Data from The GLADAR Cohort. Abstracts, 20th PANLAR Meeting: Buenos Aires, April 2018.*, Journal of Clinical Rheumatology, págs. 24, S3. Wolters Kluwer Health. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000802>.
36. **Radu, A. F., & Bungau, S. G.** (2021). *Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview.*, Cells, págs. 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>.
37. **Mondragón BZ, Zepeda Ramírez AA.** Estudio de utilización de medicamentos en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide entre las edades de 45-60 años en el centro de salud Dra. Perla María Norori, enero-junio 2014. *Repositorio UNAN León.* . [En línea] 2014. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6666/1/239296.pdf>.

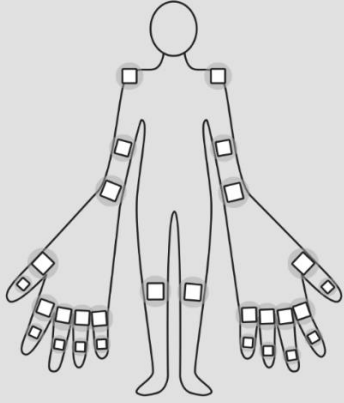
38. **Burmester, G. R., Rigby, W. F., van Vollenhoven, R. F., Kay, J., Rubbert-Roth, A., Kelman, A., Dimonaco, S., & Mitchell, N. (2016).** *Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomized controlled trial.* 1081–1091, s.l. : Annals of the rheumatic diseases, 2016, Vol. 75(6). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207628>.
39. **Chang, K., Yang, S. M., Kim, S. H., Han, K. H., Park, S. J., & Shin, J. I. (2014).** *Smoking and rheumatoid arthritis.*, International journal of molecular science, págs. 15(12), 22279–22295. <https://doi.org/10.3390/ijms151222279> .
40. **Scher, J. U., Littman, D. R., & Abramson, S. B. (2016).** *Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases.*, Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), págs. 68(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39259>.
41. **Millar, K., Lloyd, S. M., McLean, J. S., Batty, G. D., Burns, H., Cavanagh, J., Deans, K. A., Ford, I., McConnachie, A., McGinty, A., Möttus, R., Packard, C. J., Sattar, N., Shiels, P. G., Velupillai, Y. N., & Tannahill, C. (2013).** *Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study.*, PloS one, págs. 8(3), e58256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058256> .
42. **Ishikawa, Y., & Terao, C. (2020).** *The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review.*, Cells, págs. 9(2), 475. <https://doi.org/10.3390/cells9020475>.
43. **Gavrilă, B. I., Ciofu, C., & Stoica, V. (2016).** *Biomarkers in Rheumatoid Arthritis what is new?*, Journal of medicine and life, págs. 9(2), 144–148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453744/>.
44. **Machado-Alba, J. E., Ruiz, A. F., & Machado-Duque, M. E. (2014).** *Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis.* Pan American journal, págs. 396–401. PMID: 25711751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711751/> .
45. **Ramiro, S., Gaujoux-Viala, C., Nam, J. L., Smolen, J. S., Buch, M., Gossec, L., van der Heijde, D., Winthrop, K., & Landewé, R. (2014).** *Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis.*, Annals of the rheumatic diseases, págs. 73(3), 529–535. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-> .
46. **Greco, D., Gualtierotti, R., Agosti, P., Adorni, M. P., Ingegnoli, F., Rota, M., Bernini, F., Meroni, P. L., & Ronda, N. (2020).** *Anti-atherogenic Modification of Serum Lipoprotein Function in Patients with Rheumatoid Arthritis after Tocilizumab Treatment, a Pilot Study.*, Journal of clinical medicine, págs. 9(7), 2157. <https://doi.org/10.3390/jcm9072157> .
47. **Hoffman, E., Rahat, M. A., Feld, J., Elias, M., Rosner, I., Kaly, L., Lavie, I., Gazitt, T., & Zisman, D. (2019).** *Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis.* International journal of molecular sciences, págs. 20(18), 4633. <https://doi.org/10.3390/ijms20184633>.
48. **Xie, F., Yun, H., Levitan, E. B., Muntner, P., & Curtis, J. R. (2019).** *Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients.*, Arthritis care & research, págs. 71(8), 1004–1018. <https://doi.org/10.1002/acr.23737> .

49. Thornton, C. C., Al-Rashed, F., Calay, D., Birdsey, G. M., Bauer, A., Mylroie, H., Morley, B. J., Randi, A. M., Haskard, D. O., Boyle, J. J., & Mason, J. C. (2016). *Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation*. *Annals of the rheumatic diseases*, págs. 75(2), 439–448. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206305>.
50. Genovese, M. C., Kremer, J. M., van Vollenhoven, R. F., Alten, R., Scali, J. J., Kelman, A., Dimonaco, S., & Brockwell, L. (2017). *Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), págs. 69(9), 1751–1761. <https://doi.org/10.1002/art.40176>.
51. Ogata, A., Kato, Y., Higa, S., & Yoshizaki, K. (2019). *IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review*. *Modern rheumatology*, págs. 29(2), 258–267. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546357>.
52. Moots, R. J., Sebba, A., Rigby, W., Ostor, A., Porter-Brown, B., Donaldson, F., Dimonaco, S., Rubbert-Roth, A., van Vollenhoven, R., & Genovese, M. C. (2017). *Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials*. *Rheumatology*, págs. 56(4), 541–549. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew370>.
53. Humby, F., Durez, P., Buch, M. H., Lewis, M. J., Rizvi, H., Rivellese, F., Nerviani, A., Giorli, G., Mahto, A., Montecucco, C., Lauwerys, B., Ng, N., Ho, P., Bombardieri, M., Romão, V. C., Verschueren, P., Kelly, S., Sainaghi, P. P., Gendi, N., Dasgupta, . (2021). *Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial*. *Lancet*, págs. 397(10271), 305–317. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32341-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32341-2).
54. Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., & Dasgupta, B. (2017). *Tocilizumab (Actemra)*. *Human vaccines & immunotherapeutics*, págs. 13(9), 1972–1988. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>.
55. Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). *Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review*. *European journal of medicinal chemistry*, págs. 158, 502–516. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>.
57. Torices, S., Julia, A., Muñoz, P., Varela, I., Balsa, A., Marsal, S., Fernández-Nebro, A., Blanco, F., López-Hoyos, M., Martínez-Taboada, V., & Fernández-Luna, J. L. (2016). *A functional variant of TLR10 modifies the activity of NFκB and may help predict a worse prognosis in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis research & therapy*, págs. 18(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1113-z>.

ANEXOS

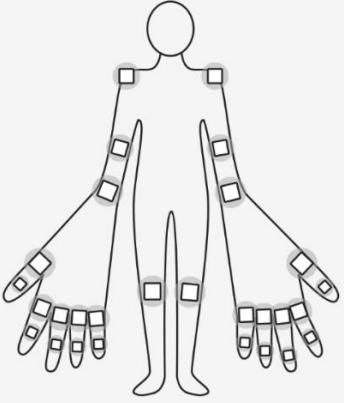
Anexo 1. Evaluación DAS28 (Disease Activity Score)

Dolor articular a la palpación



1 Número de articulaciones dolorosas


Inflamación articular



2 Número de articulaciones inflamadas

3 Eritrosedimentación en mm/h

Valoración global del paciente:
Actividad de la enfermedad



SIN ACTIVIDAD Deje que el paciente haga la evaluación indicando en el cuadro de escala MÁXIMA ACTIVIDAD

4 Evaluación del paciente en mm 25

DAS 28:

EVALUACIÓN DAS 28: 3 SIN RESPUESTA

DAS 28: Este índice se utiliza para evaluar la actividad de los pacientes con Artritis Reumatoidea e incluye 28 articulaciones dolorosas, inflamadas, eritrosedimentación y una escala análoga visual general completada por el paciente. Hay una versión que sólo difiere en que en lugar de evaluar la eritrosedimentación, incluye la PCR (Proteína C Reactiva). El rango va de 0 a 9,4
Se considera baja actividad < a 3,2
Moderada actividad > 3,2 a 5,1
Alta actividad > 5,1

Nota. Adaptado de " Guía de auditoría médica sobre diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea". Babini, et al., 2013. *Rev de la Fac de Ciencias Médicas de Córdoba.*

Anexo 2. Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello, León-Nicaragua



Nota. Adaptado de *La Nueva Radio YA*, 2017. <https://nuevaya.com.ni/iniciara-la-construccion-nuevo-hospital-leon/>

Anexo 3. Cronograma de Actividades

Actividades	jun	jul	ago	Nov	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Ab-jun 2023	Jul-dic 2023	Nov 2023
Planteamiento del problema y objetivos			X								
Elaboración del marco teórico				X							
Asesoría por tutor científico			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo y Recopilación de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis de datos										X	
Realización de informe final											X

Anexo 4. Ficha de recolección de datos Cuasiexperimento



Programa de postgrado
Departamento de Medicina Interna

Ficha de Recolección de datos

No. de Ficha: _____ **Fecha:** ____ / ____ / ____

I. Datos sociodemográficos.

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 1.1.1. Edad: | b. Primaria incompleta |
| 1.1.2. Sexo: | c. Secundaria |
| a. Masculino | d. Secundaria incompleta |
| b. Femenino | e. Universitario |
| 1.1.3. Nivel académico | f. Alfabetizado |
| a. Primaria | g. Analfabeto |

II. Características clínicas de su enfermedad (artritis reumatoide)

2.1.1 ¿Hace cuánto le diagnosticaron la artritis reumatoide?

- a. Menos de 3 meses
- b. 3 meses a 2 años
- c. Más de 2 años

2.1.2 ¿Presenta deformaciones en alguna de sus articulaciones? 1. Sí 0. No

2.2 Factores de riesgo de exposición

- | | | |
|-------------------------|-------|-------|
| 2.2.1 Fumado | 1. Sí | 0. No |
| 2.2.2 Exposición sílice | 1. Sí | 0. No |
| 2.2.3 Caries dental | 1. Sí | 0. No |

2.3 Exámenes de laboratorio

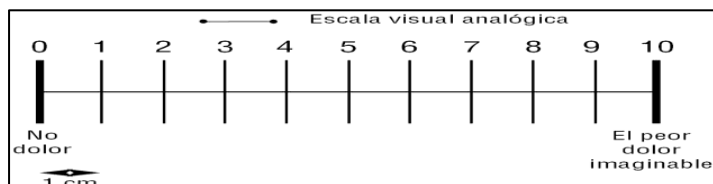
Examen	Positivo (SI)	Negativo (NO)	Valor
2.3.1 ACPA			
2.3.2 FR			

Examen	Semana 0			Semana 4			Semana 8			Semana 12		
	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V
2.3.3 VSG												
2.3.4 PCR												
2.3.5 Hto/Hb												
2.3.6 Creatinina												
2.3.7 AST/ALT												
2.3.8 Perfil lipídico												

2.4 Tratamiento recibido

2.4.1 Tocilizumab	1. Sí	0. No
2.4.2 Hidroxicloroquina	1. Sí	0. No
2.4.3 Metotrexato	1. Sí	0. No
2.4.4 Prednisona	1. Sí	0. No

III. Actividad de la enfermedad (EVA)

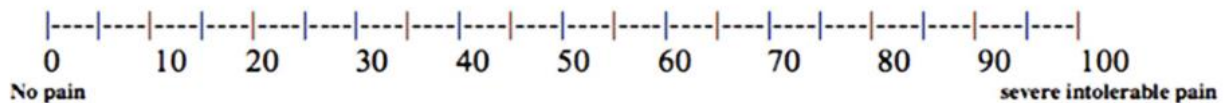


1.1.1 Graduación del dolor

- 1 a 3 dolor leve
- 4 a 6 dolor moderado-grave
- más de 6 dolor muy intenso

3.1.1 EVA	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12

Visual Analogue Scale (VAS)

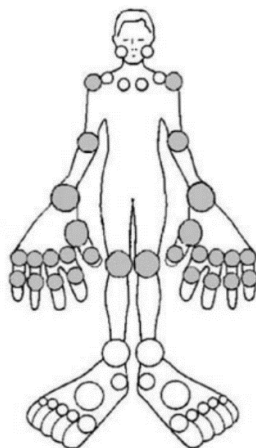


3.1.1 VAS	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12

3.1.2 DAS28

Categoría

- a. Remisión <2.6
- b. Bajo ≥ 2.6 y ≤ 3.2
- c. Moderado >3.2 y ≤ 5.1
- d. Alto >5.1



DAS28	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12
Articulaciones dolorosas				
Articulaciones inflamadas				
Evaluación global del paciente				
PCR/VSG				
Valor				

3.1.3 RAPID3

Cuestionario de evaluación del estado de salud (R808-NP2-Español) RAPID3

1. Nos interesa saber de qué manera su enfermedad afecta sus capacidades y habilidades para realizar actividades de la vida diaria. Por favor, marque la respuesta que mejor describa su capacidad para hacer las cosas o sus habilidades habituales.


Durante la semana pasada: ¿pudo usted...	SIN NINGUNA DIFICULTAD	CON ALGO DE DIFICULTAD	CON MUCHA DIFICULTAD	IMPOSIBLE DE HACER
A) ¿Vestirse solo(a), incluyendo atarse los cordones de los zapatos, abotonarse y desabotonarse la ropa?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
B) ¿Entrar y salir de la cama?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
C) ¿Levantar una taza o un vaso llenos para llevárselos a la boca?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
D) ¿Caminar fuera de su casa sobre un terreno plano?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
E) ¿Lavarse y secarse su cuerpo?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
F) ¿Agacharse para levantar ropa del piso?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
G) ¿Abrir o cerrar las canillas?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
H) ¿Entrar y salir de un auto?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
I) ¿Caminar 3 kilómetros?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
J) ¿Participar en juegos y deportes como usted quisiera?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3

2. ¿Cuánto dolor ha tenido por su enfermedad durante la última semana?
Por favor, marque en la línea de abajo cuánto dolor ha tenido:

0  El peor dolor que se pueda imaginar

Sin ningún dolor

3. Considerando todas las formas en las que su artritis o enfermedad le afecta, por favor marque en la línea de abajo lo que mejor describa cómo se siente en este momento.

0  Muy mal

Muy bien

Tomado de: Sanofi. <https://calc.artritis-il6.es/rapid3>

3.1.3 Puntuación RAPID 3	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12

- Remisión: 0-3
- Baja 4-6
- Moderada: 7-12
- Alta: 13 a más

IV. Reacciones adversas medicamentosas

Efectos adversos asociados a la terapia	SI	NO
Mareo		
Náuseas		
Vómitos		
Dolor de pecho		
Caída del cabello		
Tos		
Hinchazón de la cara y las manos		
Fiebre		
Anafilaxia		
Elevación de AST ALT		
Dislipidemia		
Infecciones		
Herpes zóster		
Bronquitis		
Infección urinaria		
Gripe		
Leucopenia		
Linfopenia		

Anexo 5. Consentimiento Informado

El presente Quasiensayo, titulado Eficacia y seguridad del uso de Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide en el período junio a diciembre 2022 en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello. Conducida por: Dra. Idania Calixta Escalante Mendoza, cédula de identidad 288-010388-0001D, código MINSa 44704, Médico y Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Reumatología. Maestrante de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN – Managua, del Programa de Maestría en Investigación Biomédica PROMIB II Cohorte, para obtener el título de Máster en Investigación Biomédica. Si usted accede a participar en este estudio, se le incluirá en uno de 3 grupos de tratamiento.

Grupo A. Tocilizumab IV más hidroxiclороquina oral.

Grupo B. Tocilizumab IV más Metotrexate oral o subcutáneo.

Grupo C. Metotrexate más hidroxiclороquina.

La decisión de incluirse en cualquiera de los grupos es aleatoria. La terapia a la cual será expuesta ya está aprobada por FDA y validado por el Colegio Americano de Reumatología, no es experimental de Novo, se está realizando para evaluar eficacia en población nicaragüense. Además, se le realizarán evaluaciones clínicas y de laboratorio para evaluar la actividad de la enfermedad. Se le pedirá responder preguntas de una encuesta. Esto tomará aproximadamente 15 minutos de su tiempo. La participación en el estudio es voluntaria y los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales. Las respuestas serán anónimas, a través de la codificación de estas con su número de identificación. Si tiene alguna duda sobre el llenado o interpretación de las preguntas en la encuesta tiene el derecho de comunicarnos para que las podamos aclarar.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acepten participar en el estudio.
2. Pacientes diagnosticados con AR atendidos en la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA.
3. Pacientes con AR mayores de 16 años.

4. Pacientes que se les aplicó tocilizumab en la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA entre los meses de junio a octubre.
5. Pacientes con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés) negativo.
6. Pacientes con PPD positivo con radiografía de tórax negativa o al menos 4 semanas después del inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente.
7. Pacientes con pruebas serológicas de hepatitis B y C negativas.
8. Pacientes con prueba de VIH negativa.
9. Pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no está por debajo de 2000/mm³.
10. Pacientes con recuento de plaquetas no está por debajo de 100 000/mm³.
11. Pacientes con ALT o AST (transaminasas) no está por encima de 1,5 veces el límite superior normal.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acepten participar en el estudio.
2. Pacientes que son atendidos en el Servicio de Reumatología, pero no pertenecen a la Unidad de Terapias Biológicas de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes del HEODRA.
3. Pacientes que se les administró tocilizumab, pero no tienen AR.
4. Pacientes con una infección crónica (tuberculosis, hepatitis) o enfermedad actual o reciente.
5. Pacientes con que esté tomando antibióticos.
6. Pacientes con una próxima cirugía.
7. Pacientes con enfermedad cardiovascular.
8. Pacientes con ERC estadio 4 o 5.
9. Pacientes con dislipidemia no controlada.
10. Pacientes con insuficiencia hepática crónica o aguda.
11. Pacientes con hipersensibilidad al componente Tocilizumab.
12. Pacientes con infecciones graves, durante una infección activa, incluidas las infecciones localizadas.
13. Pacientes con perforación gastrointestinal.

14. Pacientes con neutrófilos menores de 2000, plaquetas menores 100,000 o hematocrito menor de 25%.
15. Pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de aparición reciente.
16. Pacientes embarazadas.
17. Pacientes lactantes.

Dosificación • Tocilizumab IV se administra como una infusión de goteo intravenoso única de 60 minutos. • La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg cada 4 semanas, seguida de un aumento a 8 mg/kg cada 4 semanas según la respuesta clínica. Tocilizumab subcutáneo se administra en dosis de 162 mg subcutáneo semanal, cualquiera de las dos opciones combinado con Hidroxicloroquina de 200 a 400 mg PO ID o Metotrexate de 7.5 a 25 mg semanales.

Reacciones adversas

Reacciones adversas más comunes (>5%): infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, aumento de transaminasas y reacciones en el lugar de la inyección.

Importante. Tocilizumab no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado anafilaxia u otra hipersensibilidad grave y no se vuelvan a exponer.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado acerca del estudio y no tengo dudas para participar:

Nombre del participante (Siglas de su nombre completo):

Firma del participante:

Fecha del llenado:

Firma del investigador.

Eficacia y seguridad de tocilizumab versus terapias convencionales en pacientes con artritis reumatoide, en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello, en el período junio a diciembre 2022