



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Caracterización y comparación del perfil  
clínico y de laboratorio de una cohorte  
Colombiana de pacientes con artritis  
reumatoide temprana y muy temprana  
Y análisis de la actividad y compromiso  
funcional a los dos años**

**Alejandro Junca Ramírez**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad De Medicina

Departamento De Medicina

Bogotá

2013

**Caracterización y comparación del perfil  
clínico y de laboratorio de una cohorte  
Colombiana de pacientes con artritis  
reumatoide temprana y muy temprana  
Y análisis de la actividad y compromiso  
funcional a los dos años**

**Alejandro Junca Ramírez**

Trabajo de grado

Director:

Dr. Antonio Iglesias Gamarra  
Profesor Departamento de Medicina Interna  
Profesor Unidad de Reumatología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad De Medicina

Departamento De Medicina

Bogotá

2013

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen .....	6
Abstract .....	7
Introducción .....	8
1. Justificación .....	9
2. Objetivos .....	10
2.1. Objetivo General.....	10
2.2. Objetivos Específicos .....	10
3. Marco Teórico .....	11
4. Consideraciones Éticas.....	19
5. Materiales Y Métodos .....	20
5.1. Tipo de estudio .....	20
5.2. Población.....	20
5.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	20
5.3.1. Criterios de inclusión .....	20
5.3.2. Criterios de exclusión .....	20
5.4. Variables Clínicas De Medición .....	21
5.5. Variables Paraclínicas De Medición.....	21
5.6. Instrumento De Registro.....	21
6. Técnica De Recolección De Datos.....	22
7. Análisis Estadístico .....	23
8. Resultados .....	26
9. Discusión .....	30
10. Conclusiones.....	34
11. Financiación .....	35
12. Referencias.....	36

## TABLA DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas.....	27
Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas.....	28
Tabla 3. Escala de funcionalidad y calidad de vida HAQ DI .....	29

## TABLA DE ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos pacientes AR temprana y muy temprana .....	39
---	----

## Resumen

**Introducción:** El objetivo del estudio es comparar dos cohortes de pacientes con artritis reumatoide temprana y muy temprana, describiendo sus principales características clínicas y de laboratorio al inicio del estudio y posteriormente analizar su evolución con relación a actividad de la enfermedad y compromiso funcional de los pacientes a los dos años de seguimiento

**Materiales y métodos:** Estudio de cohortes, entre marzo de 2006 y abril de 2008, Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico retrospectivo de artritis reumatoide por criterios del American College of Rheumatology (ACR) y del European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010, se obtuvieron 114 pacientes, de los cuales 100 fueron elegibles para el estudio, 41 pacientes se clasifican como artritis reumatoide muy temprana (VERA) por su sigla en inglés <3 meses de inicio de los síntomas y 59 pacientes en el grupo de artritis reumatoide temprana (ERA) < 12 meses, se registró y realizó la caracterización clínica y paraclínica de los pacientes, posteriormente fueron seguidos por dos años y analizados con el fin de encontrar diferencias significativas en la evolución funcional y de actividad de la enfermedad.

**Resultados:** No se evidenciaron diferencias significativas en las variables demográficas, ni de laboratorio al inicio del estudio, el compromiso inicial fue predominantemente poliarticular y la actividad de la enfermedad fue severa de en los 2 grupos. A los 2 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en las escalas de actividad ni calidad de vida.

**Conclusiones:** No encontramos diferencias significativas asociadas al tiempo del diagnóstico e inicio del tratamiento, en los desenlaces evaluados, son necesarios más estudios en nuestro medio que permitan evaluar estos hallazgos.

# Abstract

**Introduction:** The aim of the study is to compare two cohorts of patients with early rheumatoid arthritis (ERA) and very early rheumatoid arthritis (VERA), describing their main characteristics at the time of diagnosis and analyzing their evolution in relation to disease activity and functional impairment of the patients, after two years of follow up.

**Materials and methods:** Cohort study, between March 2006 and April 2008, we included all patients diagnosed with rheumatoid arthritis at American College of Rheumatology (ACR) y del European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 criteria, were obtained from 114 patients, of whom 100 were eligible for the study, 41 patients were classified as Very Early Rheumatoid Arthritis (VERA) <3 months of onset of symptoms and 59 patients in the Early Rheumatoid Arthritis (ERA) <12 months, was recorded and performed clinical and paraclinical characterization of patients, then were followed for two years and analyzed to find significant differences in functional outcome and disease activity.

**Results:** There were no significant differences in demographic variables or laboratory at baseline, initial commitment was predominantly polyarticular and disease activity was severe in the 2 groups. At 2 years, no significant differences in the scores of disease activity, and quality of life.

**Conclusions:** Unlike other publications found no significant differences related to time of diagnosis and initiation of treatment, outcomes evaluated, however further studies are needed with larger numbers of patients, in order to identify the optimal window of opportunity for treatment initiation.

## Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, de curso crónico y con secuelas importantes entre quienes la padecen. Diferentes mecanismos fisiopatológicos han sido descritos en la aparición y evolución de esta, como factores genéticos, medioambientales e infecciosos, sin embargo no existe aún claridad absoluta de cómo intervienen algunos y su asociación con determinadas complicaciones y pronóstico. (1)

Existe en la actualidad diferentes estudios que buscan evaluar cuáles de estos factores pueden determinar un cambio en el pronóstico de la enfermedad, una vez se modifican, se intervienen o simplemente se identifican para realizar una estrategia de manejo más temprana o agresiva. Entre estos se han identificado marcadores genéticos con el epítotope compartido, inmunológicos como anticuerpos (factor reumatoideo, anticuerpos anti CCP), severidad de la enfermedad medida a través de escalas de actividad o marcadores de inflamación (PCR, VSG), presencia de cambios radiológicos tempranos en especial erosiones. (2)

En la actualidad también es motivo de estudio la identificación más temprana de personas que cursan con artritis reumatoide, es así como se han modificado criterios diagnósticos con el fin de incluir a los pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad, además se han propuestos algoritmos de manejo basados en metas; queda sin embargo por dilucidar la modificación que dichas estrategias producen en el pronóstico funcional y estructural de estos pacientes. (2,15)



# 1. Justificación

La artritis reumatoide hace parte de un gran número de patologías crónicas, que producen un consumo importante de los recursos destinados para la salud y lo que es más importante conlleva un deterioro significativo en la calidad de vida y años útiles de los pacientes que la padecen. (1)

Tiene un prevalencia aproximada del 1%, pero afecta a personas en edad productiva, más frecuentemente en la quinta década de la vida, por lo que desde hace un tiempo ha venido en aumento el número de publicaciones que intentan determinar factores que influyen o modifican la historia natural de la enfermedad. (1,2)

Cabe anotar, que parte de este estudio se ha basado en el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de esta patología, lo que en la mayoría de trabajos se ha relacionado con mejoría en escalas de severidad y funcionalidad de la enfermedad.

No obstante el intervalo de tiempo no es claro aún en la literatura, sin embargo parece que entre más temprano se hace el diagnóstico y el tratamiento mejores son los resultados. De todas formas al intentar mejorar estos tiempos, otras consideraciones entran a hacer parte de la evaluación del problema, que tienen que ver con estrategias de tamización en pacientes con riesgo de sufrir la enfermedad, acceso a los servicios de salud y a consultas especializadas en donde se logre optimizar los recursos, es importante tener en cuenta además que entre más temprano se intente diagnosticar a estos pacientes, más se aumenta la posibilidad de incluir a personas con artritis indiferenciadas, de curso auto-resolutivo o secundarias a otras patologías, con aumento en los costos por medicamentos, efectos adversos y estudios adicionales.

Es prioritario entonces, continuar con la búsqueda y precisión de estos factores pronósticos, dada la ausencia de publicaciones que la actualidad existe en nuestro medio y en general en la literatura mundial.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo General**

Describir las características clínicas y de laboratorio de dos cohortes de pacientes con artritis reumatoide de acuerdo al tiempo al diagnóstico y la relación de este con el pronóstico funcional a los dos años.

### **2.2. Objetivos Específicos**

Describir las principales características demográficas de pacientes con artritis reumatoide temprana ERA (menos de 12 meses de comienzo de los síntomas) y de pacientes con artritis reumatoide muy temprana VERA (menos de 3 meses).

Describir algunos parámetros de laboratorio relacionados con el pronóstico funcional y estructural en estas dos cohortes.

Establecer si el diagnóstico temprano o muy temprano de la artritis reumatoide, es un factor pronóstico de funcionalidad medida por la escala HAQ y de actividad de la enfermedad medida por la escala clínica CDAI, a los dos años de seguimiento.

### **3. Marco Teórico**

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria, que afecta a personas en edad productiva, siendo más frecuente después de la quinta década de la vida, con una relación hombre mujer de 1 a 3 y una prevalencia estimada de 1% en la población general, con variaciones de acuerdo al grupo racial de un 0,5% en asiáticos a 3% en indios Pyma. (1)

Es claro que existe un deterioro en la calidad de vida y en la pérdida de años útiles en los pacientes que la padecen, todo esto secundario a un compromiso progresivo funcional y estructural, inicialmente a nivel articular, específicamente a nivel sinovial, con posterior compromiso osteomuscular y de las estructuras de soporte (tendones y ligamentos) y la consecuente limitación en las diferentes actividades de la vida diaria y en los casos más severos en las actividades de autocuidado.

Además del compromiso del aparato locomotor hay también complicaciones sistémicas y disminución de la expectativa de vida de estos pacientes determinado principalmente por aumento del riesgo cardiovascular y de otras manifestaciones sistémicas, muchas de estas derivadas de los procesos proinflamatorios dados por citoquinas, quemoquinas y otras moléculas que actúan a nivel celular, las cuales modifican patrones de transcripción de genes, aumentan la migración y adhesión de las células efectoras del sistema inmune tanto innato como adaptativo con la consecuente activación de linfocitos T, pérdida de la tolerancia inmunológica y presencia de células T autorreactivas, las cuales van a encabezar el proceso inflamatorio a nivel sinovial, además de estimular la producción de autoanticuerpos, todo esto determina los diferentes fenotipos de la enfermedad y sus complicaciones. (1,3)

De la patogénesis de la enfermedad se sabe que no hay una causa clara única que la explique, sin embargo existe evidencia de que factores genéticos, disparadores ambientales y probablemente hasta el azar participan en la aparición de dicha

patología. Estudios en gemelos monozigóticos han mostrado tasas de concordancia del 15 al 30% y de 5% en aquellos dizigóticos. (1,3)

La relación con el antígeno leucocitario humano (HLA) –DRB1 también ha sido ampliamente identificada en pacientes positivos para factor reumatoideo o anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti CCP), existe una susceptibilidad para desarrollar la enfermedad en los pacientes que poseen alelos con un amino ácido común (QKRAA) en la región del HLA – DRB1 denominado comúnmente epítoto compartido. Existen diferentes hipótesis de la relación del epítoto compartido y la mayor predisposición de estos pacientes al desarrollo de artritis reumatoide, entre estas se encuentra el mimetismo molecular de este y proteínas microbianas lo que facilitaría una respuesta inmune cruzada, en otras mencionan la posibilidad de que los pacientes que poseen este alelo promuevan una respuesta inmune adaptativa autorreactiva; y otros autores lo han relacionado con un envejecimiento anormal de los linfocitos T facilitado por la presencia del epítoto compartido.(1,3)

Muchos otros determinantes genéticos han sido identificados en la patogénesis de la artritis reumatoide todos estos relacionados con la regulación del sistema inmune, es así como en pacientes con positividad para anti CCP, alelos como el TRAF1–C5 que regula las señales de la superfamilia del receptor de TNF alfa y c-REL que es un protooncogen miembro de la familia del factor nuclear K $\beta$ , que regula la activación y la sobrevivencia de leucocitos, se han postulado como posibles candidatos que explican algunas de las alteraciones en estos pacientes, otros genes como el PTPN22 y CTLA4 implicados en la estimulación, activación y diferenciación funcional de los linfocitos T también participan de estos procesos, entre muchos otros ya identificados.(1,4)

En pacientes con anti CCP negativo existe menos claridad, sin embargo ya hay evidencia de alelos de HLA- DRB1\* 03, factores reguladores del interferón y proteínas que ligan lectinas, relacionados con la patogénesis en estos pacientes.(1,5)

Entre los disparadores ambientales, que como su nombre lo indican van a producir un estímulo en relación a un componente genético ya establecido, encontramos el cigarrillo y el sílice, los dos relacionados con patología pulmonar, en los que se ha visto un aumento del riesgo de artritis reumatoide más evidente en personas con los alelos HLA DR4, también se ha relacionado el antecedente de tabaquismo y la presencia del HLA DRB1 con la positividad para anticuerpos anti CCP, al parecer por una alteración postraduccional de la peptidyl arginina deaminasa (PADI4) lo que resulta en una citrulinización anormal de las proteínas de las mucosas, como

resultado de esto se presenta una alteración de la estructura tridimensional de las proteínas y en consecuencia de sus funciones, además de cambio en la antigenicidad con posterior reconocimiento de estas por el sistema inmune y su subsecuente formación de anticuerpos.(1,6)

Otros determinantes ambientales descritos desde hace mucho tiempo en las enfermedades autoinmunes son los agentes infecciosos tanto virales como bacterianos. Un ejemplo de esto es la enfermedad periodontal secundaria a la *Porphyromonas gingivalis*, la cual es capaz de inducir la citrulinización de proteínas en mamíferos, se ha asociado con la aparición de artritis reumatoide, otros agentes bacterianos gastrointestinales también emergen como posibles disparadores a los otros ya conocidos, como los virus Epstein Barr, citomegalovirus, bacterias como *Escherichia coli* y especies de *Proteus* que al parecer producen una respuesta inmune anómala secundaria a un mecanismo de mimetismo molecular.(1,5)

Posteriormente aparece un imbalance celular y molecular con predominio de un patrón proinflamatorio sobre los mecanismos antiinflamatorios, en el cual intervienen múltiples grupos celulares como los macrófagos, linfocitos T y B, células presentadoras de antígenos, sinoviocitos, condrocitos y hasta los osteoclastos involucrados en procesos de resorción ósea, hay una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias como la IL 1 $\beta$ , TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-8, Interferón  $\gamma$ , y una disminución de las citoquinas antiinflamatorias y otras moléculas, como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-4, IL-13 y el antagonista del receptor de IL 1 (IL-1Ra), entre otros. (6)

Estudios realizados específicamente en la génesis de la artritis reumatoide temprana, han evidenciado la participación de los linfocitos T fenotipo Th 17 encargados de la producción de IL 17, una citoquina que promueve la inflamación del sinovio actuando sinérgicamente con el TNF alfa, los linfocitos B encargados de la formación de anticuerpos (factor reumatoideo y ACPA), los sinoviocitos similares a fibroblastos de los cuales aumentan la expresión de diferentes quemoquinas como la CCL-2, CXCL-3, CXCL-8, relacionados a procesos de adhesión y migración celular además de que favorecen el anidamiento en el tejido sinovial, la presencia de factores vasculares como la Angiopoietina-2 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) asociados a angiogénesis secundaria a la inflamación e isquemia.(7)

Entre las características clínicas cabe anotar que es una patología generalmente poliarticular (> 4 articulaciones), simétrica, bilateral, aditiva, de carácter crónico (>6

semanas) y deformante. El compromiso más frecuente es el de las manos, llegando a ser en las metacarpofalángicas e interfalángicas del 91%, muñecas del 78%, hombros 65% y rodillas, tobillos y pies en un 64, 50 y 43% respectivamente. (8)

En un estudio de 634 pacientes con artritis reumatoide de menos de 16 semanas de inicio de los síntomas, se encontró que el debut de la patología fue monoarticular en el 38% de los pacientes, oligoarticular en un 34% y poliarticular en un 27% de estos. (9)

Por otro lado, se han descrito múltiples escalas con base generalmente en la clínica para evaluar la actividad de la enfermedad y son estas herramientas las que nos permiten determinar ajuste en el manejo, progresión o remisión de la enfermedad y muchas veces pronóstico, a continuación se describen las más utilizadas en la actualidad:

CDAI: por su sigla en inglés “clinical disease activity index”, se trata de la suma numérica del número de articulaciones dolorosas e inflamadas sobre un total de 28 articulaciones, más la evaluación global del médico y el paciente en centímetros (0-10). Tiene un rango de 0 a 76 y discrimina la actividad de la enfermedad así:

- Remisión <2.8
- Baja actividad 2.8-10
- Moderada actividad 10-22

S-DAI: por su sigla en inglés “simplified disease activity index”, se trata de la suma numérica del número de articulaciones dolorosas e inflamadas sobre 28, más la evaluación global del médico y el paciente sobre 10 cm y el valor de la PCR en mg/dl. (10) Tiene un rango de 0 a 86 y discrimina la actividad de la enfermedad así:

- Remisión <3.3
- Baja actividad 3.3-11
- Moderada actividad 11-26
- Alta actividad >26

DAS-28: por sus siglas en inglés “disease activity index-28”, se trata de un índice producto del análisis estadístico de tres o cuatro variables clínicas y paraclínicas a las que se les realizaron análisis de discriminación, regresión y reproductibilidad, para hallar un resultado que determinaría el nivel de actividad de la artritis

reumatoidea.(11,12) La fórmula que se aplica con un software o una calculadora especial es la siguiente:

- $DAS28-4=0.56*\sqrt{(TJC28)}+0.28*\sqrt{(SJC28)}+0.7*\ln(VSG)+0.0.14*(\text{evaluación general})$
- $DAS28-3=0.56*\sqrt{(TJC28)}+0.28*\sqrt{(SJC28)}+0.7*\ln(VSG)*[1.08+0.16]$
- En donde TJC28: número de articulaciones dolorosas sobre 28, SJC28: número de articulaciones inflamadas sobre 28, VSG: velocidad de sedimentación globular y evaluación general es la escala análoga de del estado general del paciente de 1-100mm.

Este índice da un dato numérico con rango entre 0 y 9.4, para discriminar el nivel de actividad de la enfermedad se utiliza la siguiente escala:

- Remisión <2.6
- Baja actividad 2.6-3.2
- Moderada actividad 3.2-5.1
- Alta actividad >5.1

Con base en este índice se desarrollaron los criterios de respuesta EULAR, en donde se tiene en cuenta la magnitud del cambio en el índice DAS28. (13) Para calificar si dicho cambio es significativo y así definir el tipo de respuesta así:

- Buena: cambio mayor a 1.2 en DAS28
- Moderada: cambio entre 0.6-1.2 en DAS28
- Sin respuesta: cambio menor a 0.6 en DAS28

HAQ-DI: por sus siglas en inglés Health Assessment Questionnaire- Disability Index. Se trata de una escala que mide la función física de los pacientes con AR. Fue desarrollada en la década de los 80 e incluye una lista de 20 actividades de la vida diaria, separadas en 8 categorías: vestirse y arreglo personal, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades. Cada pregunta se puntúa de 0 a 3 (0: sin dificultad, 1: con algo de dificultad, 2: con mucha dificultad y 3: imposible hacerlo) y al final se suman las respuestas y se divide entre el número de preguntas, este promedio sumado a una escala visual análoga de actividad de la enfermedad y preguntas acerca del uso de ayudas externas para realizar las actividades antes mencionadas daban como resultado el HAQ. Este cuestionario ha tenido múltiples modificaciones para facilitar su aplicación, en el HAQ-DI se hace solo una pregunta

por cada grupo de actividades y se abolió la escala visual análoga y las preguntas sobre ayudas externas, haciéndola más fácil de aplicar en el consultorio. (14,15)

Recientemente hemos visto un esfuerzo importante de la comunidad científica para identificar a los pacientes con este tipo de patologías de manera más temprana para lo cual se han realizado múltiples estudios y modificaciones en los criterios clasificatorios, todo esto con el fin de limitar la aparición de secuelas físicas y funcionales.

Es así como aparecen los criterios clasificatorios 2010 ACR/EULAR en los cuales se incluyó marcadores inmunológicos más específicos como los anticuerpos anti CCP previamente descritos y se omitieron manifestaciones generalmente tardías de la enfermedad como los nódulos reumatoideos y las erosiones óseas, evaluadas a través de radiografías en estos pacientes. (15)

Sin embargo se encuentra aún en estudio la utilidad de estos nuevos criterios en la práctica clínica, y aparecen en la literatura comparaciones de estos con los criterios ACR 1987. Hay que tener en cuenta que estas comparaciones tienen como estándar de oro diagnóstico, el concepto de reumatólogos experimentados debido a la ausencia en la actualidad de marcadores específicos para la mayoría de estas patologías. Por lo cual debe existir cierta precaución en la interpretación de estos datos.

Un reciente estudio de la Dra. Kennish y cols, de la universidad de Nueva York, mostró como al aplicarse estos criterios en pacientes controles es decir con otro tipo de patologías reumatológicas (LES, Psoriasis), el 50% de estos, también cumplían criterios para artritis reumatoide. En este estudio se evidenció una disminución de la especificidad de 76% con los criterios ACR 1987 a 55% con los nuevos criterios, con un pobre valor predictivo positivo de 44% con estos últimos. (16)

Otros estudios retrospectivos en artritis reumatoide temprana han mostrado como se ha aumentado el uso de terapia DMARD con estos nuevos criterios, de un 42 a un 68% al inicio de la patología, lo que muchas veces repercute en un control más temprano de la enfermedad. (17)

Sin embargo en estos estudios se ha evidenciado como existe un sobre diagnóstico de la enfermedad, ya sea porque la patología se autolimita y no requiere tratamiento o porque como en el estudio de van der Linden y cols., citado previamente el 18% de los pacientes fueron reclasificados con otras patologías después de un año. (17)



Es de esperar entonces que en este intento de realizar diagnósticos tempranos, se corra el riesgo de diagnosticar pacientes de manera equivocada con artritis reumatoide, lo que a grosso modo llevaría a aumento de reacciones adversas por los medicamentos y de los costos en salud.

No cabe duda de que se necesitan más estudios que ayuden a determinar las ventajas y desventajas de uso de estos nuevos criterios en la práctica clínica.

Es claro de todas maneras que el tratamiento precoz disminuye el riesgo de complicaciones y secuelas. Un metaanálisis con 1400 pacientes con artritis reumatoide mostró como el 53% de estos obtuvieron una respuesta ACR 20 cuando se inició tratamiento en el primer año de enfermedad, en comparación a un 43% que obtuvieron la misma respuesta, cuando el tratamiento se inició posterior al año de inicio de los síntomas. (18)

Van der Linden y cols, encontraron en el 2010 en una cohorte de artritis temprana, en la que solo el 31% de los pacientes pudieron ser evaluados en los primeros tres meses desde el comienzo de los síntomas, y fueron estos pacientes los que tuvieron una probabilidad mayor de lograr remisión libre de medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARDs) y menor destrucción articular. (19)

En otra cohorte de 1795 pacientes con artritis temprana (<12 meses desde el comienzo de los síntomas), se encontró que 711 (36,9%) de los pacientes se les confirmó el diagnóstico de artritis reumatoide; y que de estos el 34,3% alcanzó remisión de la enfermedad por DAS 28 y el 15,2% por los criterios de remisión ACR. En la regresión logística multivariada, se identificaron dos factores que predijeron de manera independiente estos resultados, el primero fue el inicio del tratamiento antes de la semana 12 del comienzo de los síntomas y el segundo fue el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Un dato adicional de este estudio fue la menor necesidad de terapia anti TNF en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento en las 12 primeras semanas en comparación a el grupo que recibió tratamiento después de la semana 12 de inicio de los síntomas, 10 y 32% respectivamente (p= 0,002). (20)

De igual manera, otro trabajo publicado en 2011 con 121 pacientes en el que el grupo de artritis reumatoide muy temprana representó la mejor oportunidad terapéutica para alcanzar una remisión completa y disminuir la aparición de nuevas erosiones. (21)

Por otro lado un estudio con 534 pacientes de los cuales 491 completaron el tiempo de seguimiento de 12 meses, encontró que los pacientes a los que se les inicio tratamiento dentro de las primeras 8 a 24 semanas con una media de 14 semanas, el 47% logró remisión por DAS 28 a los 6 meses, y el 58% lo logró al año. (22)

Diferentes cohortes han sido evaluadas teniendo como objetivo la remisión medida por DAS 28, respuesta EULAR y por los criterios ACR de remisión, en los que se evalúan factores pronósticos y desenlaces clínicos y radiológicos en cohortes de pacientes a los cuales se les ajusto el manejo teniendo en cuenta el protocolo del estudio o simplemente la decisión del médico tratante, esto para intentar asegurar que exista una aproximación de estos estudios con el mundo real, en donde teniendo en cuenta unas premisa mínimas para el tratamiento de los pacientes, se encuentren unos factores que influyan en el pronóstico independientemente de las variaciones esperables en los esquemas terapéuticos utilizados.

## **4. Consideraciones Éticas**

De acuerdo a la resolución No 008430 DE 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en el artículo 11, se trata de una Investigación sin riesgo. En la que se utilizó una técnica de investigación documental, basada en la revisión de historias clínicas, con la que no se realizó ninguna intervención.

En el marco de la ley 23 de 1981, ley de ética médica, este trabajo se rige bajo los preceptos de respeto a los pacientes sujetos del estudio, protegiendo su integridad y la confidencialidad de los datos que sean extraídos de sus historias clínicas, así como se respetaran los derechos de propiedad intelectual de sus autores, y según lo estipulado en la norma este trabajo se ceñirá estrictamente a hechos científicos comprobados actuales.

## **5. Materiales Y Métodos**

### **5.1. Tipo de estudio**

Estudio de cohortes.

### **5.2. Población**

La población de referencia se conformó por todos los pacientes mayores de 18 años, que acudieron al servicio de reumatología de la universidad Nacional de Colombia entre marzo de 2004 y abril de 2007. El muestreo se realizó por conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide por criterios de ACR 1987 y retrospectivamente por los criterios ACR/EULAR 2010, en los cuales se asume se les inició tratamiento previ6 a los 12 meses del comienzo de los sntomas.

### **5.3. Criterios de inclusi6n y exclusi6n**

#### **5.3.1. Criterios de inclusi6n**

Pacientes mayores de 18 aros, con diagn6stico de Artritis Reumatoide de novo, sin uso previo de medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARDs) y con tiempo de inicio de los sntomas no mayor a 12 meses.

#### **5.3.2. Criterios de exclusi6n**

Se excluyeron los pacientes con patologas concomitantes severas como falla renal, cardiaca o hepática que alteraran la evaluaci6n funcional y el pron6stico de los pacientes, igualmente patologa psiquiátrica o neurol6gica que impidieran la recolecci6n adecuada de los datos, otras enfermedades del tejido conectivo y el embarazo.

#### **5.4. Variables Clínicas De Medición**

Género, edad al comienzo de los síntomas, edad actual, forma de comienzo definida como monoarticular, oligoarticular por compromiso de dos a tres articulaciones, poliarticular si el compromiso era igual o mayor de cuatro articulaciones, antecedentes de uso de alcohol, tabaquismo, presencia de enfermedades concomitantes, manifestaciones extraarticulares, la evaluación de las escalas clínicas CDAI y HAQ (anexo 1)

#### **5.5. Variables Paraclínicas De Medición**

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) por método de Westergren, Proteína C Reactiva (PCR) por método de turbidimetría, Factor Reumatoideo por turbidimetría, Anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (Anti CCP) por ELISA, alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Radiografías manos y pies.

#### **5.6. Instrumento De Registro**

Se elaboró un instrumento de registro, para consignar los datos extraídos de la base de datos.

## 6. Técnica De Recolección De Datos

Se realizó un estudio de cohortes basado en una cohorte histórica, se tomó la información directamente de la base de datos y se diligenció el instrumento diseñado para la recolección de esta. Se evaluó los datos y se obtuvo la información de 114 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Entre los datos seleccionados para el análisis, se registraron la identificación (nombre, documento de identidad), sexo, la edad actual, la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad, patrón del compromiso articular al inicio de la enfermedad (monoarticular,oligoarticular,poliarticular,), síntomas asociados al inicio de la Artritis Reumatoide (síntomas secos, rigidez matinal), patologías concomitantes, prescripciones médicas para la época, consumo de alcohol y de tabaco. Desde el punto de vista de laboratorio, se registraron los valores de marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular en mm/hr, la proteína C reactiva (PCR) en mg/dl, también se obtuvieron los títulos de los anticuerpos específicos para esta patología como el factor reumatoideo por turbidimetría y sus serotipos IgM e IgA, los títulos de anti CCP IgG de segunda generación, igualmente los puntajes para la evaluación radiográfica por la escala validada de Sharp Van Der Hjeide.

Los datos de los alelos HLA DR4 (DRB1\*0401, 0404, 0405, 0408), DR1 (DRB1\*0101,1001) y el grupo DR6 (DRB\*1402) conocido en la literatura como el epítape compartido, también fueron obtenidos. Se registraron además los puntajes de las escalas validadas de actividad: Disease Activity Score28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) y Simplified Disease Activity Index (SDAI) al comienzo y a los 2 años de enfermedad. El estado funcional de los pacientes se evaluó utilizando el cuestionario de evaluación de la salud o Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI).

Se registraron los valores de las escalas HAQ y CDAI a los dos años de evolución, se tuvo en cuenta en el registro los medicamentos iniciados para el control de la enfermedad una vez hecho el diagnóstico y los ajustes de estos en los dos años.

## 7. Análisis Estadístico

Se compararon los valores basales de las variables entre los dos grupos; para las variables numéricas se calcularon los promedios con desviación estándar (sd) o medianas con rango intercuartílico (iqr), esto dependiendo si los datos presentaban distribución normal o no. La comparación entre los dos grupos se hizo por medio de la prueba de “diferencia de medias” o “diferencia de medianas”, según correspondiera. Con esta prueba se quiere confirmar si existe una diferencia real entre el valor del promedio o la mediana en los dos grupos de comparación, o si la diferencia en el valor se debe al azar, para lo cual se utiliza el estadístico de t-student, el cual mide la probabilidad de que la diferencia se deba al azar o no y si es estadísticamente significativo

Para las variables categóricas se calcularon proporciones (o porcentajes) y se compraron entre los grupos de artritis muy temprana y artritis temprana, utilizando la prueba de chi al cuadrado ( $X^2$ ), con este estadístico se comprueba si existe una diferencia entre las proporciones de los grupos y si es estadísticamente significativa y se calcula la probabilidad de que la diferencia sea por azar o sea real (valor p).

El análisis del desenlace es el mismo de diferencia de proporciones, citado para las variables categóricas. Para la variable de CDAI se calculó la proporción de pacientes que al final del seguimiento presentaron un valor igual o menor a 2,8 y se comparó la proporción en los dos grupos: muy temprana y temprana, utilizando el estadístico de  $X^2$ . De igual forma, en la variable de HAQ se calculó la proporción de pacientes que en su segunda medición presentaron disminución de 0,5 con respecto al valor basal y se compararon las proporciones entre los dos grupos de pacientes con  $X^2$ .

De igual manera, en el análisis multivariado, no se encontró un efecto de la variable AR muy temprana sobre el cambio de CDAI luego de tener en cuenta otras variables posiblemente relacionadas. El ajuste por otras variables no cambia la conclusión ni la significación estadística.

## Modelo inicial

```
Logistic regression                               Number of obs =      105
                                                  LR chi2(3)      =       3.89
                                                  Prob > chi2     =     0.2734
Log likelihood = -54.496309                    Pseudo R2      =     0.0345
```

Remisión CDAI	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edaddeinicio	1.019469	.0161044	1.22	0.222	.9883887	1.051527
titulos2	.9962327	.0030946	-1.22	0.224	.9901858	1.002317
ARmuytemprana	1.252226	.5999112	0.47	0.639	.4896576	3.20238
_cons	.1549183	.1367079	-2.11	0.035	.0274763	.8734677

## Modelo reducido

El modelo se reduce únicamente a AR muy temprana:

```
Logistic regression                               Number of obs =      112
                                                  LR chi2(1)      =       0.39
                                                  Prob > chi2     =     0.5305
Log likelihood = -61.662215                    Pseudo R2      =     0.0032
```

Remisión CDAI	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
armuytemprana	1.325	.5927327	0.63	0.529	.5513594	3.184175
_cons	.2830189	.0827725	-4.32	0.000	.1595403	.5020654



Y cuando se aplicó el modelo de regresión logística para el desenlace HAQ DI, no se encontró un efecto de la variable AR muy temprana sobre el cambio de este, sin embargo al ajustarse por el género, aunque el valor de p no alcanza a ser estadísticamente significativo, sugiere que la variable genero = mujer tiene una mayor probabilidad de presentar un cambio en HAQ DI.

Modelo inicial

```

Logistic regression          Number of obs =      110
                             LR chi2(4)           =       6.08
                             Prob > chi2          =     0.1934
Log likelihood = -70.567893   Pseudo R2          =     0.0413
  
```

Cambio en HAQ	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ARmuytemprana	.7086673	.2924768	-0.83	0.404	.315602 1.591274
género	2.083751	.9772568	1.57	0.117	.8310771 5.224566
fr	.7142078	.3033548	-0.79	0.428	.3106581 1.641975
dobleepitopecompartido	.4408677	.3441725	-1.05	0.294	.0954553 2.036181
_cons	1.344927	.6949168	0.57	0.566	.4885257 3.702628

Modelo reducido

```

Logistic regression          Number of obs =      112
                             LR chi2(2)           =       4.41
                             Prob > chi2          =     0.1105
Log likelihood = -73.254552   Pseudo R2          =     0.0292
  
```

Cambio en HAQ	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ARmuytemprana	.6755658	.2707466	-0.98	0.328	.3079864 1.481848
género	2.336015	1.055163	1.88	0.060	.9638146 5.661844
_cons	.922959	.3826593	-0.19	0.847	.4095187 2.080133

## 8. Resultados

Se revisaron los datos de una cohorte retrospectiva de 114 pacientes de artritis reumatoide de menos de un año de evolución, que fue obtenida de marzo de 2006 a abril de 2008. Se incluyeron todos aquellos que cumplieran con los criterios clasificatorios de artritis reumatoide ACR/ EULAR DE 2010, que fueran mayores de 18 años, y que no hubieran recibido tratamiento previo, 100 pacientes cumplían con los criterios de inclusión y además tenían el reporte de los datos de las variables a analizar, los otros 14 pacientes no se incluyeron en el estudio, ya que aunque cumplían con los criterios de inclusión no tenían los datos completos de las variables en cuestión en la base de datos o presentaron algunos de los criterios de exclusión.

Con relación a las características demográficas, clínicas y paraclínicas, no hubo diferencias significativas en los dos grupos evaluados. La enfermedad afectó con mayor frecuencia a mujeres (73%), con predominio en la quinta década de la vida.

El comienzo de la enfermedad fue predominantemente poliarticular 64%, seguido de oligoarticular 25% y con menor frecuencia monoarticular en solo el 8% de los pacientes.

Los anticuerpos específicos ACPA y factor reumatoideo fueron positivos en más de la mitad de los casos, (62 y 63%) respectivamente. El epitope compartido se encontró con mayor frecuencia en el grupo de artritis reumatoide muy temprana 49% en comparación a un 37% en el grupo de artritis reumatoide temprana. Otras características clínicas y paraclínicas se resumen en la tabla 1 y 2.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes de las cohortes ERA y VERA al comienzo del estudio**

	<b>Inicio temprano n=59</b>	<b>Inicio muy temprano n=41</b>	<b>Todos los pacientes n=100</b>	<b>p</b>
Edad de inicio (DS)	44.24 (14.93)	49 (14.79)	46.19 (14.98)	0.118
Género femenino (%)	42 (71.2)	31 (75.6)	73 (73)	0.624
Forma de inicio (%)				
• Monoarticular	6 (10.5)	2 (5)	8 (8.2)	-
• Oligoarticular	16 (28.1)	9 (22.5)	25 (25.8)	-
• Poliarticular	35 (61.4)	29 (72.5)	64 (66)	-
HAQ (DS)	1.13 (0,58)	1.1 (0.71)	1.12 (0.63)	0.862
Tabaquismo (%)				
• Nunca	44 (74.6)	35 (85.4)	79 (79)	0.193
• 0-5 paquetes/año	6 (10.2)	2 (4.9)	8 (8)	0.337
• 6-10 paquetes/año	1 (1.7)	3 (7.3)	4 (4)	0.158
• >10 paquetes/año	1 (1.7)	0 (0)	1 (1)	0.136
• Exfumador	6 (10.2)	1 (2.4)	7 (7)	0.136
Antecedentes familiares (%)	4 (6.8)	6 (14.6)	10 (10)	0.198

**Tabla 2. Características paraclínicas de los pacientes de las cohortes ERA y VERA al comienzo del estudio**

		<b>Inicio temprano n=59</b>	<b>Inicio temprano muy n=41</b>	<b>Todos los pacientes n=100</b>	<b>p</b>
Mediana (RIC)	VSG	32 (27.5)	28 (39)	31 (27)	0.337
Mediana (RIC)	PCR	0.85 (2.35)	1.2 (2.3)	1 (2.4)	0.447
FR positivo (%)		35 (60.3)	27 (67.5)	62 (63.3)	0.47
Mediana (RIC)	FR	67 (48)	60 (45)	65 (50)	0.667
Anti positivo (%)	CCP	35 (63.6)	23(59)	58 (61.7)	0.647
Mediana (RIC)	anti CCP	99.2 (147.3)	73.9 (149.5)	95.25 (150.7)	0.501
Epítotope compartido (%)		22 (37.3)	20 (48,8)	42 (42)	0.252
Doble epítotope compartido (%)		3 (5.1)	4 (9.8)	7 (7)	0.368
DERA (%)		7 (11.9)	1 (2.4)	8 (8)	0.087

En cuanto al análisis de los desenlaces a los dos años, se encontró que el 27% de los pacientes en el grupo de artritis reumatoide muy temprana logro remisión por la escala de actividad CDAI en comparación a un 22% en el grupo de artritis reumatoide temprana, sin diferencias estadísticamente significativas (p: 0,52). Con respecto a la escala de compromiso funcional y calidad de vida HAQ DI hubo un porcentaje similar de pacientes que alcanzaron mejoría en ambos grupos 59 y 60% respectivamente. (Tabla 3)

**Tabla 3. Resultados de las escalas de funcionabilidad y calidad de vida HAQ DI y de actividad CDAI a los dos años de los pacientes de las cohortes ERA y VERA**

VARIABLES	Muy temprana		Temprana		valor p
	n	%	n	%	
CDAI < 0 = 2,8	12	27,27	15	22,06	0,529
HAQ (mejoría en 0,3 del basal)	26	59,09	41	60,29	0,899

## 9. Discusión

Se encontró que las características demográficas, clínicas y paraclínicas de nuestras cohortes no difiere de manera importante de otras cohortes en otras latitudes. En cuanto al análisis de las escalas de actividad y de funcionalidad a los dos años tampoco encontramos diferencias significativas en la evolución de estos pacientes teniendo en cuenta el tiempo de diagnóstico e inicio del tratamiento en las dos cohortes, dato que difiere de otros estudios en cuanto a que el diagnóstico y manejo precoz se ha relacionado con mejores desenlaces, sin embargo cuando se revisan estos estudios como el estudio COMET del Dr. Emery y colaboradores (23), en el análisis de subgrupos las tasas de remisión fueron significativamente mayores en los pacientes con VERA, a los que se inició manejo en los cuatro primeros meses posterior al diagnóstico. De lo que se concluye que el tratamiento se inició entre los seis y siete meses posteriores al comienzo de los síntomas.

Otro estudio evidenció, que un retraso en el inicio de la terapia de aproximadamente cuatro meses podría producir una disminución de la posibilidad de lograr remisión en estos pacientes. (24) De igual manera que en el estudio anterior, la ventana de oportunidad de manejo de estos pacientes se encuentra dentro de los primeros 6 meses. Es importante tener en cuenta que en nuestro estudio todos los pacientes VERA y el 45% de los ERA se les inició tratamiento en los primeros seis meses de la enfermedad, lo que puede relacionarse con la no diferencia en los desenlaces en los dos grupos.

Hay otros estudios como el de la Dra. Bosello que mostró que los pacientes que no lograron remisión por criterios ACR, tenían una enfermedad de mayor duración desde el comienzo de los síntomas (6,4 meses +/- 3,6 meses) en comparación a (3,8 meses +/- 2,4 meses), en este estudio la única variable que

predijo de manera significativa la remisión de la enfermedad fue tener una artritis reumatoide muy temprana, y en el análisis multivariado, el único predictor independiente de la aparición de erosiones fue el no diagnóstico y tratamiento muy temprano de la artritis. (21) Sin embargo es evidente que hay pacientes en el grupo de VERA a los que se les inició tratamiento dentro de los primeros seis meses.

Es claro entonces, que existe una ventana de oportunidad relacionada con mejores desenlaces, pero no existe consenso aun sobre el intervalo de tiempo óptimo, ya que a pesar que los pacientes con mejores desenlaces en estos estudios, son los del grupo de artritis reumatoide muy temprana, no siempre esas primeras 12 semanas en las que se hizo el diagnóstico desde el comienzo de los síntomas, se relacionó con un inicio inmediato del tratamiento, lo que indica claramente que la ventana de oportunidad se encuentra relacionada con el inicio de la terapia y no con el tiempo al diagnóstico, el cual podría llegar a los seis meses, teniendo en cuenta la mayoría de estudios relacionados con este tema y los datos obtenidos en nuestro estudio.

Cabe anotar que existe un periodo eventualmente prolongado de artritis indiferenciada en muchos pacientes, antes que se desarrolle la enfermedad de manera plena y cumpla los criterios diagnósticos. (15)

Además se debe tener en cuenta que el diagnóstico muy temprano no siempre es posible como se mencionó antes en el estudio de Van der Linden, en el que solamente el 31% de los pacientes lograron evaluarse en los tres primeros meses de inicio de la enfermedad, dato que puede ser menor en nuestro medio. (17) Cabe señalar como en este estudio el 18% de los pacientes que inicialmente fueron diagnosticados con artritis reumatoide por los criterios del ACR 2010, fueron reclasificados al año con otra patología.

En el estudio de la Dra Kennish y colaboradores se evidencio como al aplicarle los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 a pacientes sin artritis reumatoide pero con otro tipo de enfermedades del tejido conectivo, aproximadamente el 50% cumplieron con estos criterios, lo cual refleja una disminución en la especificidad del 77% al 55% cuando los compararon con los criterios ACR de 1987, en este estudio. (16)

Todo lo anterior para decir que debe existir cierta cautela en el diagnóstico de

estas enfermedades sobre todo en etapas iniciales ya que como lo muestran estos datos y otros estudios previamente mencionados, los criterios para la mayoría de estas patologías son clasificatorios lo que permite hacer una aproximación diagnóstica, sobre todo para la unificación de parámetros en los estudios clínicos, pero de ninguna manera son herramientas 100% fidedignas, lo que puede llevar a uso innecesario de terapias, con el consecuente aumento en efectos adversos por medicamentos y costos en los servicios de salud.

Es probable entonces que una de las fortalezas de nuestro estudio sea la de abrir la discusión y la búsqueda de nuevos datos que precisen aún más el tiempo de inicio de los tratamientos de manera tal que se equilibre los beneficios y los riesgos del inicio precoz de estas terapias, ya que como se evidenció en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los desenlaces en cuestión entre las dos cohortes y aunque con estos datos no se pueda concluir de manera contundente una ventana de oportunidad para el inicio del tratamiento, puede ser un punto de partida en nuestro medio para precisar unos subgrupos de pacientes más definidos en cuanto al tiempo, es decir con intervalos más cortos de tiempo, que permitan establecer diferencias puntuales dentro de estos grupos, ya que como se mencionó previamente, el inicio del tratamiento dentro de los tres primeros meses podría inducir el inicio de terapias innecesarias sin que haya una diferencia realmente importante cuando se compara con paciente a los que se les inicia dentro de los seis primeros meses.

Por último, es importante resaltar como en nuestro estudio aproximadamente el 60 % de los pacientes de ambos grupos obtuvieron una mejoría importante en la escala HAQ DI, sin embargo no se logró unas tasas de remisión similares a las reportadas en la literatura, esto podría explicarse por otras condiciones asociadas al manejo y control de estos pacientes, como la adherencia y la disponibilidad de recursos no solamente de medicamentos sino de otros servicios, necesarios para la atención adecuada de este tipo de patologías, puntos relevantes a tener en cuenta en próximos trabajos.

Una de las limitaciones más importante es el bajo poder del estudio para encontrar diferencias significativas derivado de la muestra insuficiente, por lo



cual se debe realizar nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan dilucidar el tiempo de inicio oportuno de la terapia en pacientes con artritis reumatoide.

## **10. Conclusiones**

Son necesarios estudios adicionales con mayor número de pacientes, para lograr identificar la ventana de oportunidad óptima para el inicio del tratamiento en pacientes con artritis reumatoide de novo, con el fin de evitar secuelas funcionales y peores desenlaces, pero intentado evitar el inicio de tratamientos innecesarios que aumenten el riesgo de reacciones adversas por medicamentos y aumento en los costos para el sistema de salud.

## **11. Financiación**

En esta investigación no se contó con apoyo económico de ninguna entidad oficial ni de la empresa privada. Los costos fueron asumidos en su totalidad por los autores.

## 12. Referencias

1. Mc Innes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365(23):2205-19.
2. Gossec L, Dougados, P Goupille, Cantagrel, et al. Pronostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospectiv study. *Ann Rheuma Dis* 2004; 63: 675-680
3. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205-13.
4. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330-7.
5. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
6. Uysal H, Nandakumar KS, Kessel C, Haag S, et al. Antibodies to citrullinated proteins: molecular interactions and arthritogenicity. *Immunol Rev.* 2010;233(1):9-33.
7. Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23(1):37-48.
8. Da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010 May-Jun;50(3):235-48.

9. Mjaavatten MD, Haugen AJ, Helgetveit K, Nygaard H, et al. Pattern of joint involvement and other disease characteristics in 634 patients with arthritis of less than 16 weeks' duration. *J Rheumatol.* 2009; 36(7):1401-6.
10. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.
11. Smolen J, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Et Al. Validity and reliability of the Twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Art & rheum.* 1995; 1(38): 38-43
12. Prevoo ML, Van 'tHof MA, Kuper HK, Van leeuwen MA, et al. Modified disease activity scores that Include twenty-eight-joint counts. *Art & rheum.* 1995; 1(38): 44-48
13. Fransen J,V an Riel P,. The Disease Activity score and the EULAR response Criteria. *Rheum Dis Clin N Am.* 2009; 35: 745–757.
14. Pincus T, Swearingen CJ. The HAQ Compared with the MDHAQ: “Keep It Simple, Stupid” (KISS), with Feasibility and Clinical Value as Primary Criteria for Patient Questionnaires in Usual Clinical Care. *Rheum Dis Clin N Am.* 2009; 35: 787–798
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative Initiative. *Art & rheum.* 2010; 62 (9): 2569–81
16. Kennish L, Labitigan M, Budoff S, Filopoulos MT, et al. Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care. *BMJ Open.* 2012;2(5). En prensa.
17. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm, van Mil AH. Clasification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American college of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63:37- 42.

- 18.** Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 22-29
- 19.** Van der Linden MP, Le Cessie S, Raza K, et al. Long term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010: 62:3537- 46.
- 20.** Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2012. En prensa.
- 21.** Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (7):1292-5.
- 22.** Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):2865-72.
- 23.** Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):375-82
- 24.** Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, et al; FIN-RACo Trial Group. Finnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):894-8

# Anexo A. Instrumento de recolección de datos pacientes AR temprana y muy temprana

Universidad Nacional de Colombia

Nombre: \_\_\_\_\_ CC: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años.

Tiempo de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_ meses.

Edad al inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_

Forma de inicio de la enfermedad:

1 articulación: \_\_\_\_\_ 2-3 articulaciones: \_\_\_\_\_ 4 o más articulaciones: \_\_\_\_\_

Antecedentes: Enfermedades concomitantes: \_\_\_\_\_

Medicamentos: \_\_\_\_\_

Tabaquismo: \_\_\_\_\_ Índice: \_\_\_\_\_

Consumo de alcohol: \_\_\_\_\_

Otros antecedentes: \_\_\_\_\_

NAD: \_\_\_\_\_ NAI: \_\_\_\_\_ PTGL: \_\_\_\_\_ MDGL: \_\_\_\_\_

Paraclínicos: VSG: \_\_\_\_\_ mm/hr PCR: \_\_\_\_\_ mg/dl FR: \_\_\_\_\_

Anti CCP: \_\_\_\_\_

HLA: \_\_\_\_\_ Epítotope compartido: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Secuencia DERA: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Rx. Manos: \_\_\_\_\_

Rx. Pies: \_\_\_\_\_

CDAI: \_\_\_\_\_ DAS28 VSG: \_\_\_\_\_ HAQ: \_\_\_\_\_

Tratamiento instaurado: \_\_\_\_\_

## Control 24 meses:

NAD: \_\_\_\_\_ NAI: \_\_\_\_\_ PTGL: \_\_\_\_\_ MDGL: \_\_\_\_\_

VSG: \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

Rx. Manos: \_\_\_\_\_

Rx. Pies: \_\_\_\_\_

CDAI: \_\_\_\_\_ DAS28 VSG: \_\_\_\_\_ HAQ: \_\_\_\_\_

Tratamiento recibido: \_\_\_\_\_