

**REPÚBLICA DOMINICANA
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Trabajo Profesional Final de Postgrado de Reumatología**

**ÍNDICE DE SEVERIDAD DE FATIGA SEGÚN ESCALA FACIT-F EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL PADRE BILLINI. JULIO 2021 – ENERO 2022**

Realizado por:

Rodamin Ambiorix Álvarez Santana

Matrícula:

21-1040

Asesorado por:

Asesor metodológico: Dr. Ángel Campusano, MD, PhD

Asesor clínico: Dr. Roberto Muñoz Louis, MD

Los conceptos expuestos en
la presente investigación
son de la exclusiva
responsabilidad del autor.

**Santo Domingo, Distrito Nacional
Septiembre, 2023**

**ÍNDICE DE SEVERIDAD DE FATIGA SEGÚN ESCALA FACIT-F EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL PADRE BILLINI. JULIO 2021 – ENERO 2022.**

TABLA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

Introducción	1
Capítulo 1: El problema	3
1.1 Planteamiento del problema	3
1.2 Preguntas de investigación	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 General	4
1.3.2 Específicos	4
1.4. Hipótesis	5
1.4.1. Hipótesis alternativa (H1)	5
1.4.2. Hipótesis nula (H0)	5
Hipótesis	5
1.5 Justificación	5
1.6. Limitaciones	6
Capítulo 2: Marco teórico	7
2.1. Antecedentes y Referencias	7
2.2. Marco conceptual	8
2.2.1 Epidemiología	9
2.2.2 Inmunopatología	10
2.2.3 Autoinmunidad sistémica	12
2.2.4 Patología de la membrana sinovial	15
2.2.5 Manifestaciones articulares	15
2.2.6 Manifestaciones extraarticulares	19
2.2.6.1 Nódulos reumatoides	19
2.2.6.2 Alteraciones pulmonares	20
2.2.6.3 Alteraciones cardiacas	21
2.2.6.4 Manifestaciones neurológicas	22
2.2.6.5 Alteraciones hematológicas	23
2.2.6.6 Manifestaciones oculares	24
2.2.6.7 Manifestaciones musculares	24

2.2.6.8 Manifestaciones renales	25
2.2.6.9 Vasculitis.....	25
2.2.7 Laboratorios	25
2.2.7.1 Biomarcadores inflamatorios.....	26
2.2.7.2 Autoanticuerpos.....	27
2.2.7.3 Marcadores sinoviales y óseos.....	27
2.2.8 Diagnóstico	28
2.2.8.1 Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010	28
2.2.8.2 Diagnóstico diferencial.....	29
2.2.9 Evolución y pronóstico	31
2.2.10 Tratamiento.....	32
2.2.10.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad sintéticos convencionales.....	34
2.2.10.2 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos dirigidos .	36
2.2.10.3 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad biológicos.....	38
2.3 Contextualización	41
2.3.1 Reseña del sector	41
2.3.2 Reseña institucional	42
2.3.3 Aspecto Social	43
2.3.4 Marco espacial	43
Capítulo 3: Diseño metodológico	44
3.1 Contexto	44
3.2 Modalidad del proyecto	44
3.3. Tipo de estudio.....	44
3.4 Operacionalización de las variables	45
3.5. Métodos y técnicas de investigación	46
3.6 Instrumentos de recolección de datos.....	46
3.7 Consideraciones éticas	46
3.8 Selección de Población y Muestra.....	47
3.8.1 Universo	47
3.8.2 Población.....	47
3.8.3 Muestra	47

3.8.4 Criterios de inclusión.....	47
3.8.5 Criterios de exclusión.....	48
3.9 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos.....	48
Capítulo 4: Resultados	49
Capítulo 5: Discusión	55
Capítulo 6: Recomendaciones.....	57
Referencias	58
Cronograma	73
Presupuesto.....	74
APENDICE	75
ANEXO 1: Instrumento de recolección de datos.....	75
ANEXO 2: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes	77
ANEXO 3: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes	79

Resumen:

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que produce manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, aunque la mayor parte de los efectos relevantes de la enfermedad ocurren en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. Es la artropatía inflamatoria más frecuente y con mayor impacto sociosanitario. La fatiga es considerada como un fenómeno complejo y multidimensional, vinculada a dolor, trastorno del sueño e hipoactividad; teniendo un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes de forma global, aspecto actual que genera interés en los reumatólogos; siendo objeto de estudio durante el seguimiento de los pacientes. Estudios recientes han reportado como la fatiga se asocia con disminución de actividad física, alteración de salud mental, alto nivel de estrés interpersonal y un mayor uso de servicios médicos; pudiendo interferir con el manejo de la misma enfermedad. En individuos sanos, la fatiga puede ocurrir de forma temporal, pero en personas con artritis reumatoide, la fatiga puede persistir a pesar de haber contemplado un descanso prolongado y aplicación de medicamentos tipo FARME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad). La prevalencia de fatiga entre personas con artritis reumatoide varía, pero por lo general está presente entre un 40 - 70 % de los casos.

Objetivo:

Evaluar el grado de fatiga en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini.

Método:

Estudio observacional, analítico, retrospectivo. De la cohorte de pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini (HPB). Se evaluaron los pacientes de la consulta externa del Servicio de Reumatología en julio 2021-enero 2022. Criterios de inclusión: ≥ 18 años; Todo paciente con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010; Paciente que haya acudido a consulta médica durante el tiempo de estudio. Criterios de exclusión: Todo paciente que cumpla con criterios diagnósticos de otra enfermedad

autoinmune inflamatoria sistémica además de artritis reumatoide; Paciente con diagnóstico de fibromialgia, depresión, ansiedad, tratamiento con antidepresivos, antihistamínicos, betabloqueantes; Pacientes que no pertenezcan al Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Se aplicó como forma de recolección de datos un formulario para el expediente de cada paciente. Escalas medidas: FACIT-F, DAS28. El análisis estadístico fue realizado en el programa SPSSv25.

Resultados:

De la cohorte del Servicio de Reumatología del HPB, 597 cumplieron criterios de inclusión. Media de edad 59 ± 12.4 años. Género femenino 555 (93%). VSG elevada 60.0% (358), PCR 49.7%(297). Tiempo de aparición de fatiga luego de diagnóstico de artritis reumatoide: ≤ 4 años 17.4%(104), 5-9 años 63.2%(377), ≥ 10 años 19.4%(116). Grado de fatiga según FACIT-F: Leve o no fatiga 478 (80.1%), Fatiga moderada 12.8%(77), Fatiga severa 7.1%(42). Frecuencia de fatiga 19.9%(119). Asociación de FACIT-F/DAS28: FACIT-F No fatiga 80.1%(478): DAS28 remisión o baja actividad 93.5%(447), DAS28 moderado 4.0%(19), DAS28 alta actividad 2.5%(12). FACIT-F moderado 12.9%(77): DAS28 moderado 48.1%(37), DAS28 alta actividad 51.9%(40). FACIT-F severo 7.0%(42): DAS28 remisión o baja actividad 35.7%(15), alta actividad 64.3%(27). Relación tratamiento y fatiga: FAMEsc 44.5%(53), FAMEb 14.3%(17), FAMEsd 16.0%(19), FAMEsc+FAMEb 25.2%(30). $r_p = .701$ $p > 0.05$.

Conclusiones:

El estudio demostró baja frecuencia de fatiga; el grado de fatiga que más se presentó fue moderado. Se evidenció una asociación lineal estadísticamente significativa con la actividad de la enfermedad y el grado de limitación funcional. No se encontró pacientes en fatiga de extrema.

Palabras claves: Artritis Reumatoide. DAS28. FACIT-F. Fatiga.

Abstract:

Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease that produces inflammatory manifestations in different organs, although most of the relevant effects of the disease occur in the synovial membrane of the diarthrodial joints. It is the most frequent inflammatory arthropathy with the greatest socio-sanitary impact. Fatigue is considered a complex and multidimensional phenomenon, linked to pain, sleep disorders and hypoactivity; having a high impact on the quality of life of patients globally, a current aspect that generates interest in rheumatologists; being studied during the follow-up of the patients. Recent studies have reported how fatigue is associated with decreased physical activity, mental health, high level of interpersonal stress, and increased use of medical services; and may interfere with the management of the disease itself. In healthy individuals, fatigue may occur temporarily, but in people with rheumatoid arthritis, fatigue may persist despite having contemplated prolonged rest and application of DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). The prevalence of fatigue among people with rheumatoid arthritis varies, but it is generally present between 40-70% of cases.

Objective:

To evaluate the degree of fatigue in patients with rheumatoid arthritis from the Rheumatology Service of the Padre Billini Hospital.

Method:

Observational, analytic, cross sectional, retrospective study. From the cohort of patients from the Rheumatology Service of the Padre Billini Hospital (PBH). The patients of the external consultation of the Rheumatology Service were evaluated from July 2021-January 2022. Inclusion criteria: ≥ 18 years; All patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to the ACR/EULAR 2010 classification criteria; Patient who has attended a medical consultation during the study time. Exclusion criteria: Any patient who meets the diagnostic criteria for another systemic inflammatory autoimmune disease in addition to rheumatoid arthritis; Patient with a diagnosis of fibromyalgia, depression, anxiety, treatment with antidepressants,

antihistamines, beta-blockers; Patients who do not belong to the Rheumatology Service of the PBH. A form to the file of each patient was applied for data collection. Measurement scales: FACIT-F, DAS28. Statistical analysis was performed using the SPSSv25 program.

Results:

Of the PBH Rheumatology Service cohort, 597 met the inclusion criteria. Mean age 59 ± 12.4 years. Female 555 (93%). Elevated ESR 60.0% (358), CRP 49.7% (297). Time to onset of fatigue after diagnosis of rheumatoid arthritis: ≤ 4 years 17.4%(104), 5-9 years 63.2%(377), ≥ 10 years 19.4%(116). Fatigue degree according to FACIT-F: Mild or no fatigue 478 (80.1%), Moderate fatigue 12.8%(77), Severe fatigue 7.1%(42). Fatigue frequency 19.9%(119). FACIT-F/DAS28 association: FACIT-F No fatigue 80.1%(478): DAS28 remission or low activity 93.5%(447), DAS28 moderate 4.0%(19), DAS28 high activity 2.5%(12). FACIT-F moderate 12.9%(77): DAS28 moderate 48.1%(37), DAS28 high activity 51.9%(40). Severe FACIT-F 7.0%(42): DAS28 remission or low activity 35.7%(15), high activity 64.3%(27). Treatment and fatigue relationship: scDMARD 44.5%(53), bDMARD 14.3%(17), sDMARD 16.0%(19), scDMARD+bDMARD 25.2%(30). $r_p = .701$ $p > 0.05$.

Conclusions:

The study showed a low frequency of fatigue; the degree of fatigue that occurred the most was moderate. A statistically significant linear association was evidenced with disease activity and the degree of functional limitation. No patients in extreme fatigue were found.

Key words: Rheumatoid Arthritis. DAS28. FACIT-F. Fatigue.

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que produce manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, aunque la mayor parte de los efectos relevantes de la enfermedad ocurren en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. Es la artropatía inflamatoria más frecuente y con mayor impacto socio-sanitario.¹

La fatiga es considerada como un fenómeno complejo y multidimensional, vinculada a dolor, trastorno del sueño e hipoactividad; teniendo un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes de forma global, aspecto actual que genera interés en los reumatólogos; siendo objeto de estudio durante el seguimiento de los pacientes. Estudios recientes han reportado como la fatiga se asocia con disminución de actividad física, alteración de salud mental, alto nivel de estrés interpersonal y un mayor uso de servicios médicos; pudiendo interferir con el manejo de la misma enfermedad.²

En individuos sanos, la fatiga puede ocurrir de forma temporal, pero en personas con artritis reumatoide, la fatiga puede persistir a pesar de haber contemplado un descanso prolongado y aplicación de medicamentos tipo FARME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad).³ La prevalencia de fatiga entre personas con artritis reumatoide varía, pero por lo general está presente entre un 40 - 70 % de los casos.⁴

El objetivo de este estudio es evaluar el índice de severidad de fatiga en los pacientes con artritis reumatoide, observando su impacto en la calidad de vida atendiendo a la actividad de la enfermedad y respuesta a la terapia empleada.

La evaluación del índice de severidad de fatiga se realizará empleando el formulario de FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, por sus siglas en inglés). La escala FACIT-F es un cuestionario que mide 13 ítems que evalúa el índice de fatiga en pacientes con enfermedades crónicas, abarcando un puntaje que va desde 0 – 52; una alta puntuación es la mejor posible. Para el análisis de severidad se emplean 4 grados: leve (40-52), moderado (27-39), severo (14-26)

y fatiga extrema (0-13).^{2,5} La actividad de la artritis reumatoide se valora con el Disease Activity Score 28 (DAS28), evalúa la actividad de artritis reumatoide en 28 articulaciones (divide la actividad en remisión si $DAS\ 28 \leq 2,6$, baja actividad si 2,7-3,2, moderada actividad si 3,3-5,1 y alta actividad si $\geq 5,2$).⁶

Capítulo 1: El problema

Observar el grado de fatiga en pacientes con artritis reumatoide a través de escala FACIT-F, Servicio de Reumatología, Hospital Padre Billini, Distrito Nacional, República Dominicana.

1.1 Planteamiento del problema

La fatiga en la artritis reumatoide se puede definir como una sensación sostenida de agotamiento generalizado que interfiere con las actividades, diferente al cansancio normal. La fatiga tiene un impacto negativo en la calidad de vida y, por lo tanto, agrava la carga de morbilidad, que puede hacer que el manejo de la artritis reumatoide sea más desafiante. Aunque la fatiga es el padecimiento más prevalente en pacientes con artritis reumatoide, la causa de la fatiga aún se desconoce. La fatiga parece ser multifactorial y asociado a múltiples determinantes (factores inflamatorios y no inflamatorios). Además, hay factores inespecíficos asociados con la fatiga, como alteración del sueño, estado del ánimo e inactividad física. La elevación de ciertos biomarcadores por lo general presentes en artritis reumatoide, particularmente factor de necrosis tumoral alfa, Interleuquina 6 y proteína C reactiva; están asociados a mayor severidad de fatiga.⁴

Existe una serie de factores socioeconómicos que pueden ser relevantes en el cribado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, a su vez, esta influye en la aparición y progresión de fatiga, como son: sexo femenino, desempleo, nivel educacional e ingresos económicos bajos. Se describen correlaciones significativas entre fatiga y deterioro laboral, calidad de vida, dolor, sueño, depresión y funcionamiento físico. La fatiga no debe objetarse como un problema aislado, sino como un síntoma que afecta ampliamente la vida del paciente.⁷

Conocer el índice de fatiga de los pacientes con artritis reumatoide puede ser tomado en consideración como herramienta para valorar el estado de actividad de la enfermedad, así como también puede influir la respuesta del tratamiento. Es importante abordar a cada paciente como ente biopsicosocial para aplicar posibles soluciones para aportar mejoría en su calidad de vida.

Actualmente se describe a nivel mundial el índice de actividad en pacientes de artritis reumatoide y se describen las características que influyen en el desarrollo de fatiga en estas poblaciones, pero en nuestro país carecemos de estudios que evalúen a lo largo del tiempo la dinámica en la fatiga y los componentes que influyen en la misma para considerar adecuado manejo en nuestros pacientes, por lo que surge plantearnos la siguiente pregunta:

¿Índice de severidad de fatiga según escala FACIT-F en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini durante el periodo Julio 2021 – enero 2022?

1.2 Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la edad promedio que con más frecuencia presenta fatiga?
- ¿Cuál es la distribución de los grados de fatiga de acuerdo con el género?
- ¿Cuál es el tiempo promedio entre el diagnóstico de artritis reumatoide y la aparición de fatiga?
- ¿Cuál es la relación entre el tratamiento de la artritis reumatoide y la fatiga?
- ¿Cuál es la asociación entre la actividad de la artritis reumatoide por DAS28 y la fatiga?
- ¿Cuál es el grado de fatiga más frecuente en pacientes con artritis reumatoide?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

- Evaluar el grado de fatiga en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini.

1.3.2 Específicos

- Precisar la edad promedio que con más frecuencia presenta fatiga.
- Determinar el género que con más frecuencia presenta fatiga.
- Identificar la relación del tiempo de diagnóstico de la enfermedad con la presencia de fatiga.

- Estimar la asociación de la actividad de la enfermedad mediante DAS28 y la fatiga.
- Identificar la relación entre el tratamiento de la artritis reumatoide y la fatiga.
- Objetivar el grado de fatiga más frecuente en pacientes con artritis reumatoide.

1.4. Hipótesis

1.4.1. Hipótesis alternativa (H1)

H1: Existe asociación entre los pacientes con artritis reumatoide y referencia de experimentar algún grado de fatiga.

1.4.2. Hipótesis nula (H0)

H0: No existe asociación entre los pacientes con artritis reumatoide y referencia de experimentar algún grado de fatiga.

Hipótesis

Más del 50% de los pacientes con artritis reumatoide tendrán algún grado de fatiga según escala de FACIT-F.

1.5 Justificación

Conocer el índice de fatiga de los pacientes con artritis reumatoide puede ser tomado en consideración como herramienta para valorar el estado de actividad de la enfermedad, así como también puede influir la respuesta del tratamiento. Detectar de forma temprana el índice de fatiga en los pacientes nos permite manejar de forma oportuna el componente afectado dentro del espectro de la fatiga, y así ofrecer medidas que optimicen la calidad de vida del paciente y un idóneo seguimiento del manejo de su enfermedad.

Luego de una revisión exhaustiva de la literatura mundial en materia del índice de fatiga en artritis reumatoide he notado que el aspecto del problema ha sido ampliamente cubierto en distintos países, pero se desconocen los datos estadísticos que representen a la población con artritis reumatoide en República Dominicana, por lo que de no realizarse esta investigación queda en riesgo el conocimiento de los datos que representen a la población de este estudio.

1.6. Limitaciones

No todos los expedientes de los pacientes tenían mediciones de Proteína C Reactiva (PCR) y/o eritrosedimentación (Volumen de Sedimentación Globular, VSG).

Capítulo 2: Marco teórico

2.1. Antecedentes y Referencias

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con extensa degradación del cartílago y del hueso subyacente que en estadios avanzados causa limitaciones físicas y sufrimiento en las personas. El daño articular podría prevenirse mediante un diagnóstico y tratamiento temprano, que a su vez podría conducir a mejores resultados duraderos. El papel fundamental de la infiltración de células inmunitarias en la articulación seguida de erosiones óseas se encuentra entre las características más significativas de la AR. En relación con los antígenos diana, se han clasificado numerosos tipos de autoanticuerpos como sellos distintivos de la AR; dos de ellos son el factor reumatoideo (FR) y anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (antiCCP).

Debido a que es una enfermedad sistémica, la AR puede resultar en una variedad de manifestaciones extraarticulares, que incluyen fatiga, nódulos subcutáneos, afectación pulmonar, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y anomalías hematológicas. La fatiga es una queja común, considerada como una manifestación extraarticular entre los pacientes con AR y parece ser una experiencia subjetiva que se puede describir como "cansancio extremo y persistente, debilidad o agotamiento mental, físico o ambos." Fatiga en enfermedades crónicas es de larga duración, generalizado y, por lo general, no relacionado con el esfuerzo y se alivia poco con el reposo. Sin embargo, una definición internacionalmente aceptada de fatiga en la AR no existe, y se sabe poco sobre su etiología.⁸

Se ha descrito en población egipcia por Hamman N. et al., donde más de la mitad de los pacientes presentaron cierto grado de fatiga, y la misma estaba relacionada con mayor incidencia de alteraciones en el sueño y estados de depresión.⁷

Según estudio por Faza A. y colaboradores notificaron que el 57% de los pacientes tuvieron un grado de fatiga moderado.⁹

Trine P. et al., publicaron que el sexo femenino es el más afectado y la mayoría a pesar del control de la enfermedad pueden presentar fatiga leve a moderada.¹⁰

Esbensen B. et al., presentaron datos acerca de la influencia de factores sobre el índice de fatiga en pacientes con artritis reumatoide como el trabajo, el sueño y el dolor; datos que estuvieron correlacionados con de forma proporcional con el índice de fatiga.³

Harpreet S. et al, describieron que la fatiga presentada en sus pacientes guardó una fuerte asociación directamente proporcional con la actividad de la AR.¹¹

2.2. Marco conceptual

Las personas con artritis reumatoide suelen tener varias articulaciones inflamadas. La inflamación sistémica puede provocar limitación física, somnolencia y agotamiento. Esta sensación de cansancio extremo también se denomina "fatiga". Algunas personas encuentran que este es el peor síntoma de la enfermedad. Los síntomas no específicos como el agotamiento a menudo comienzan antes en la enfermedad. Los síntomas y el curso de la artritis reumatoide pueden variar mucho.

La fatiga es diferente a la sensación normal de cansancio. Puede percibirse por los pacientes como algo abrumador e incontrolable. Se sienten agotados y sin energía y, a veces, incluso pierden todo interés. Puede aumentar la necesidad de dormir y dificultar la concentración. Sentirse constantemente agotado y no poder mantener un estilo de vida activo también puede afectar su estado de ánimo: muchas personas que tienen artritis reumatoide también se sienten deprimidas, irritables o ansiosas. Estos sentimientos pueden ser difíciles de entender para los demás.¹²

Se estima que entre el 80 % y el 93 % de las personas con AR experimentan fatiga, y el 57% identifica la fatiga como el aspecto más problemático de la enfermedad. La fatiga es una característica tan integral de la enfermedad que su ausencia se identifica como un criterio de remisión de la AR por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). La fatiga asociada con la AR contribuye a la discapacidad laboral, limitaciones de participación en programas de rehabilitación y relaciones interpersonales.

La Evaluación de la Fatiga por la prueba Funcional de Enfermedades Crónicas y Terapia (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) se

desarrolló originalmente para evaluar la fatiga asociada con la anemia. Este cuestionario es parte de la medición FACIT, una compilación completa de preguntas para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer y enfermedades crónicas. El núcleo del sistema FACIT es el Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACTG), una versión general de 27 ítems del cuestionario, que sirve como una base sobre la cual se agregan preguntas a abordar inquietudes o problemas específicos de una enfermedad, tratamiento o síntoma. Se agregan trece preguntas relacionadas con la fatiga al FACT-G para formar el FACIT-F, esta es una medida breve y válida para el seguimiento de la fatiga y sus efectos en pacientes con AR.¹³

2.2.1 Epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente y con mayor impacto socio-sanitario.^{14,15} Afecta a la población de todas las razas y áreas geográficas siendo su prevalencia distinta según las poblaciones analizadas, probablemente con relación a factores genéticos o ambientales como la obesidad y el tabaquismo. En general la prevalencia se cifra en el 0.5-1% de la población general. En un reciente estudio epidemiológico español realizado en el año 2016 (estudio EPISER) la prevalencia en adultos mayores de 20 años sería del 0.9%.¹⁶ Esta sería la cifra que se observaría en países del sur de Europa o incluso inferiores en Asia.¹⁷ Las prevalencias más elevadas se han observado en algunas poblaciones indias norteamericanas. La incidencia anual de la enfermedad oscila entre 8 a 50 nuevos casos por 100.000 con considerables diferencias en función de las poblaciones analizadas y también de los criterios diagnósticos utilizados.^{18,19} Algunos estudios sugieren un ligero descenso de su incidencia en las últimas décadas.²⁰ La AR afecta principalmente a mujeres con una relación mujer/hombre de 3:1. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, siendo su pico máximo de incidencia entre los 30 y 60 años. En los niños existe un grupo de artritis crónica análogo a la AR del adulto; constituye sólo el 12% aproximadamente de las artritis idiopáticas juveniles.

2.2.2 Inmunopatología

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica que produce manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, aunque la mayor parte de los efectos relevantes de la enfermedad ocurren en la membrana sinovial (MS) de las articulaciones diartrodiales. La MS es un tejido especializado de estructura mesotelial donde una única capa de células mesenquimales, sinoviocitos o fibroblastos sinoviales, llamada “revestimiento” o lining, separa la cavidad articular del tejido conectivo subyacente. En el “estroma” o sublining, el tejido situado inmediatamente por debajo del revestimiento, podemos encontrar fibroblastos residentes, alguna célula de estirpe mieloide como los macrófagos o mastocitos y vasos sanguíneos con pequeñas fenestraciones. La MS se une al hueso a través de los márgenes del cartílago. El líquido sinovial lubrica el cartílago y permite la difusión de los nutrientes que le llegan desde la MS. Por lo tanto, la MS es la estructura que conecta hueso, cartílago, líquido sinovial y estructuras adyacentes. En la AR se observa un crecimiento hiperplásico de la MS junto con un intenso infiltrado inflamatorio. En el análisis histológico se observan importantes infiltrados de células de estirpe mieloide y linfoide e hiperplasia del revestimiento con aumento de los fibroblastos y pequeños vasos sanguíneos.²¹

Aproximadamente la mitad de los pacientes con AR presentan unas estructuras linfoides foliculares altamente organizadas compuestas de células T y B situadas alrededor de vasos sanguíneos especializados (vénulas endoteliales altas) que expresan la molécula de adhesión PNA_d (adresina de ganglio periférico) y que pueden contener células dendríticas, constituyendo centros germinales. Este proceso recapitula los cambios morfológicos y moleculares que ocurren durante el desarrollo embrionario de los órganos linfoides secundarios (amígdalas, ganglios linfáticos, bazo), y se le denomina linfoneogénesis ectópica.²²

La MS en la AR puede proliferar aumentando su volumen mediante pliegues en forma de pólipos (vellosidades sinoviales), con extensiones (denominadas pannus) que cubren la superficie del cartílago e invade la interfase cartílago-hueso, estando compuestas por fibroblastos, osteoclastos y vasos sanguíneos. En consecuencia,

tanto el tejido óseo como el cartilaginoso sufren un proceso de degradación que puede conducir a su destrucción. Junto a este proceso erosivo que se inicia a nivel sinovial, también puede aparecer un infiltrado inflamatorio en el interior del hueso que puede causar erosión ósea. Este tipo de infiltrado es visible por resonancia magnética como un edema óseo.²³

El origen de la AR se atribuye a una interacción genética y ambiental que conduce a una activación anómala de las células T y a la producción por las células plasmáticas de autoanticuerpos (factor reumatoide -FR- y anticuerpos contra péptidos/proteínas con modificaciones postraslacionales, como son los ACPA y los anti-Carbamilados). Estos autoanticuerpos pueden ser detectados años antes del desarrollo de la enfermedad. La inflamación de la MS es un proceso posterior y se sospecha que el pulmón, la mucosa oral (periodontitis), el intestino y los ganglios linfáticos pueden estar implicados en su origen.²⁴ Tampoco sabemos por qué un proceso inflamatorio que es sistémico en su origen acaba teniendo una especificidad tan intensa por la MS, de forma que evoca un proceso autoinmune órgano-específico.²⁵ Todas estas lagunas limitan nuestro conocimiento de la fisiopatología de la AR y, como consecuencia, explican las dificultades que encontramos para encontrar una auténtica cura.²⁶

Una vez establecida la AR, se puede alcanzar la remisión de la enfermedad con un tratamiento adecuado en un porcentaje importante de los pacientes, especialmente si el tratamiento se inicia de forma precoz y se sigue una estrategia. La eficacia de las terapias dirigidas contra dianas implicadas en la fisiopatología de la AR (célula B, célula T o citocinas como la IL-6 o TNF-alfa) ha confirmado el papel fundamental que dichas células y citocinas tienen en la patogenia de la enfermedad. Aunque dichas terapias consiguen inhibir la inflamación y alcanzar la remisión clínica en una alta proporción de pacientes, la probabilidad de reactivación de la enfermedad es elevada cuando se retira el tratamiento. La persistencia de los autoanticuerpos en sangre refleja la persistencia de la alteración inmunológica original. Por otra parte, en pacientes con enfermedad establecida, a pesar del control clínico de los síntomas, se detecta cierto grado de inflamación de la MS, que podría ser

responsable del deterioro articular progresivo descrito en pacientes en remisión clínica.²⁷ Esto refleja la persistencia de las alteraciones y estímulos que mantienen activa la AR, como son los factores relacionados con la activación del sistema inmune (modificación de proteínas y carga antigénica, activación patológica de la célula T), cambios del tejido sinovial (regulación epigenética y activación de fibroblastos) y factores remotos, como la microbiota y la permeabilidad intestinal. Con el control de todos estos factores se alcanzaría la curación de la enfermedad, que ya no requeriría ni tratamiento ni control médico.²⁸

2.2.3 Autoinmunidad sistémica

La AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos: el FR, que reconoce epítomos en la región Fc de las inmunoglobulinas G (Ig), los ACPAs y los anti-carbamilados, que reconocen múltiples proteínas con residuos modificados. Dichas proteínas modificadas son específicamente reconocidas por anticuerpos de diferentes pacientes. Dichos autoanticuerpos pueden estar aumentados en la fase preclínica de la enfermedad, años antes del desarrollo de síntomas e incluso pueden ser detectados en familiares sanos de pacientes con AR.²⁹ Los órganos linfoides centrales y secundarios (incluyendo el tejido linfoide asociado a la mucosa) son los sitios donde ocurren los eventos celulares implicados en la respuesta autoinmune. Sin embargo, estos procesos son difíciles de estudiar en el ser humano, sobre todo en fases preclínicas.

En modelos animales, la producción de autoanticuerpos parece ocurrir principalmente en los nódulos linfoides. La liberación de células T y B autorreactivas de los órganos linfoides centrales y su deficiente eliminación en sangre periférica son los principales mecanismos propuestos para la aparición de la autoinmunidad.³⁰ La interacción entre la genética y medio ambiente es importante en la patogenia de la AR. El hábito tabáquico y, en menor medida, la enfermedad periodontal, parecen estar implicados en la formación de ACPAs en las mucosas respiratoria y oral, respectivamente. Estudios funcionales y de imagen han demostrado que una gran proporción de pacientes con AR, y también personas sanas con alto riesgo de desarrollar AR, tienen inflamación subclínica en el tejido pulmonar; en pacientes con

fibrosis pulmonar se han observado centros germinales con células plasmáticas productoras de ACPA y FR.³¹

En la AR, el líquido sinovial está enriquecido en autoanticuerpo. Esto podría estar relacionado con el aumento de la permeabilidad de la membrana sinovial y el proceso de filtración activa que tiene lugar desde el plasma en condiciones inflamatorias. Además, la presencia de células B y células plasmáticas en los agregados linfoides del estroma sinovial contribuye al mantenimiento de la respuesta inflamatoria mediante la producción local de autoanticuerpos. Sin embargo, aún existen controversias en este tema. Así, en personas sanas con FR y/o ACPA no aparecen agregados linfoides en la membrana sinovial. Por lo tanto, el infiltrado de células B podría constituir una segunda etapa en el proceso inflamatorio. Sin embargo, estos agregados sólo aparecen en el 50% de los pacientes con AR y no se correlacionan con la presencia ni con los títulos de autoanticuerpos en plasma ni en líquido sinovial. Además, en pacientes con artritis psoriásica, una enfermedad caracterizada por la ausencia de autoanticuerpos, también se observan agregados linfoides. Por lo tanto, queda por dilucidar la relación entre agregados o folículos linfoides sinoviales, la inmunidad mediada por la célula B y la inflamación local.³²

Se desconoce el mecanismo por el que los autoanticuerpos causan inflamación en el tejido sinovial y no en otros órganos, pero se ha descrito que se debe a un defecto en la sialilación (evento que participa en la glucosilación) de la fracción Fc de los autoanticuerpos. La unión a los receptores Fc de monocitos-macrófagos de los inmunocomplejos que contienen dichos autoanticuerpos producen la liberación de citocinas proinflamatorias. Y la potencia de dicho efecto depende de la cantidad de sialilación que hay en los autoanticuerpos. Si hay poca sialilación, que es inhibida por la acción de IL-23 sobre las enzimas de los plasmablastos, se aumentan las funciones proinflamatorias de los autoanticuerpos.³³

La relevancia de los inmunocomplejos como mediadores proinflamatorios en la AR ha recibido apoyo en estudios experimentales en ratón, donde la transferencia pasiva de suero con autoanticuerpos policlonales (pero no monoclonales) transmitía

la enfermedad, seguramente por la respuesta inflamatoria secundaria a la acumulación y activación local del complemento y receptores Fc de macrófagos. En conjunto, estos factores apoyan el papel de los inmunocomplejos en la AR a través de sus receptores específicos para Fc y la activación del complemento. Ambos procesos pueden iniciar la quimiotaxis y la activación de las células mieloides, con la consiguiente producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) y perpetuación de la respuesta inflamatoria y destrucción articular.³⁴

La célula T efectora exhibe una activación persistente en la AR, en el tejido sinovial y en sangre periférica. Esta activación se traduce en estímulos continuados sobre la célula B que determina la producción de los autoanticuerpos. La generación de células T helper foliculares (Thf) en ganglios linfáticos y bazo es importante en la producción de anticuerpos, pues secretan IL-21, que induce la activación de la célula B, su maduración y la producción de (auto)anticuerpos. Recientemente se han descrito células T periféricas helper (Tph) en la MS de pacientes con AR, que tienen un perfil molecular y una función similar en la producción de autoanticuerpos que las Tfh. Además, se ha demostrado que cuanto más bajo es el número de las células Tph patogénica en la MS de pacientes con AR mejor es la respuesta a la terapia con anti-TNF³⁵. Por otro lado, el microambiente intensamente proinflamatorio de la MS promueve la conversión de células T reguladoras en células Th17 (plasticidad celular). Sin embargo, aunque el bloqueo terapéutico de la respuesta Th1 y Th17 ha sido eficaz en modelos animales de AR, la inhibición del eje de citocinas IL-23/IL-17 no ha resultado claramente eficaz en pacientes con AR(22). La eficacia de las terapias anti-célula B se podría explicar por la depleción parcial del número de células plasmáticas y la disminución secundaria en la producción de autoanticuerpos. Puesto que las células B son eficientes presentadoras de antígenos para la célula T, podrían existir mecanismos circulares en la patogenia de la AR en la que la modificación de uno de sus componentes modificaría la acción de los demás, impidiendo la interpretación directa de la acción de un fármaco como la clásica relación causa y efecto.³⁵

2.2.4 Patología de la membrana sinovial

Una de las dificultades en el estudio de los cambios en la membrana sinovial es que el reclutamiento de los leucocitos es inseparable de la inflamación, de manera que cuando ésta remite ya no hay entrada de leucocitos en la membrana sinovial. Existe una gran variedad de ligandos, integrinas y receptores de quimiocinas que intervienen en el reclutamiento celular, cada uno de ellos selectivo de un determinado tipo celular. En la AR hay un reclutamiento de todas las variedades de leucocitos, incluyendo aquellas menos patogénicas o incluso con un papel protector (células T reguladoras). De todos los tipos celulares presentes en la membrana sinovial, los macrófagos son los mejores marcadores de sinovitis. Esto es consistente con la eficacia de los agentes bloqueantes del TNF-alfa, ya que los macrófagos son los principales, aunque no exclusivos, productores de esta citocina. Los mastocitos son también productores de TNF-alfa y de otras citocinas proinflamatorias, y parecen importantes para el desarrollo de la sinovitis en modelos animales.³⁶

La activación local de las células T, y la expresión de RANKL, podrían contribuir al daño óseo, aumentando la supervivencia de los osteoclastos.³⁷

2.2.5 Manifestaciones articulares

Se considera que el compromiso articular siempre será la piedra angular del cuadro clínico y si bien podría afectar todas las articulaciones diartrodiales son las articulaciones de tamaño pequeño o mediano las más afectada, como son manos y pies. Manifestaciones articulares En esta enfermedad el tejido diana es la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales, las vainas tendinosas y bursas. Las manifestaciones articulares secundarias a la inflamación articular condicionan a artralgias o sensibilidad articular, dolor con los arcos de movilidad articular o estrés articular, hasta llegar al derrame o efusión articular, lo cual condicionaría discapacidad. Esta progresión del compromiso sinovial termina con el daño y la destrucción de la arquitectura articular.³⁸

Las presentaciones de la AR pueden tener un espectro variable, aunque hay algunos patrones de presentación de la enfermedad que son más o menos

característicos. De acuerdo con la velocidad de instalación de los síntomas, clásicamente, un rasgo característico, aunque no siempre presente de la AR es el inicio insidioso, es la forma de comienzo más frecuente (alrededor del 70% de los pacientes). En la mayoría de los casos, los primeros síntomas corresponden a manifestaciones de inflamación articular, dolor y tumefacción, las manifestaciones articulares más típicas de la enfermedad, no siendo extraño que estén precedidas por manifestaciones generales inespecíficas. Estos síntomas constitucionales pueden incluir rigidez articular post reposo, dolor generalizado, fiebre, pérdida de peso y fatiga. El peso puede disminuir con el tiempo, especialmente entre los pacientes mayores y en aquellos con marcadores inflamatorios elevados, enfermedad erosiva e índice de masa corporal inicial más alto. La fatiga suele ser multifactorial, el dolor, trastornos del sueño, funcionamiento cognitivo, emocional, físico y los factores sociales contribuyen a la fatiga.

En sus formas más típicas se suelen inflamar de forma precoz las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF), los carpos y las metatarsfalángicas (MTF), para ir progresando con la afectación de articulaciones mayores como tobillos, rodillas, codos y hombros. Lo más frecuente es que en las fases iniciales se comprometan las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, que suelen afectarse de forma simétrica. Más ocasionalmente las primeras articulaciones afectadas son las más grandes. Cabe señalar que la AR no afecta, salvo auténticas excepciones, a las articulaciones de las zonas media e inferior de la columna vertebral. La afección axial y de articulaciones como la atlantoaxoidea, acromioclavicular, esternoclavicular y cricoaritenoidea es relativamente infrecuente.

Otras formas especiales de presentación son:

- Reumatismo palindrómico: episodios de artritis/ periartritis de repetición y muy corta duración
- Pacientes de edad avanzada: El comienzo de la AR en pacientes de edad es más frecuente en varones que en mujeres, suelen presentarse dolores articulares y tenosinovitis de flexores de la mano. El factor reumatoide es frecuentemente

negativo y toda la enfermedad suele desarrollarse en forma lenta. Algunos pacientes presentan al comienzo un cuadro indistinguible de la polimialgia reumática, a posteriori pueden desarrollar una poliartritis, generalmente seronegativa indistinguible de una AR.

- Nodulosis reumatoidea: Nódulos que se localizan no solamente en la cara de extensión de los antebrazos, sino que pueden ubicarse en cualquier lugar de la piel y se acompañan de escasa sinovitis.

La articulación del carpo frecuentemente está afectada en los pacientes con AR, considerándose que 2/3 de los pacientes con AR tienen al menos un síntoma asociado con el carpo en los 2 primeros años de haber sido realizado el diagnóstico y este número se incrementa hasta por encima del 90% a los 10 años.^{39,40}

La afección del carpo no es un evento aislado, va casi siempre acompañada de compromiso de los tendones flexores y extensores. Se puede encontrar un síndrome de túnel del carpo por la tenosinovitis florida de los flexores dentro del canal carpiano. En las interfalángicas se presentan deformidades a causa de la pérdida del soporte de los ligamentos colaterales secundario a la sinovitis, estas son: Dedo en botonero u ojal, se produce por una laxitud de los ligamentos con un desplazamiento central y palmar de las bandas laterales, con extensión secundaria de las IFD. Dedo en cuello de cisne, se produce por una laxitud de los ligamentos con desplazamiento dorsal de las bandas laterales, hiperextensión de las IFP y consecuente hiperflexión de las IFD. Dedo en Z, el cual se presenta por la subluxación de la MCF e hiperextensión de la interfalángica. Los codos se afectan con frecuencia en la AR, y la pérdida de la extensión es un signo temprano de la enfermedad, siendo el codo dominante el de mayor deterioro cinético. La sinovitis del hombro es más difícil de evaluar pues es una articulación profunda y su cápsula no es muy distensible; lo mismo ocurre con la cadera y el compromiso de este, generalmente se presenta en pacientes con enfermedad avanzada.

La articulación temporomandibular se afecta de manera frecuente, con dolor y limitación para la apertura bucal, produciendo deformidad de mandíbula retraída.

Más de la mitad de los pacientes con AR presentan síntomas mandibulares en algún momento de la evolución. El compromiso en la articulación cricoaritenoides en la AR son poco frecuentes, las manifestaciones laríngeas de la AR pueden darse en forma de miositis laríngea, neuropatía del nervio laríngeo recurrente, nódulos reumatoides submucosos, granulomas poscricoides y artritis cricoaritenoides. El compromiso cervical se puede presentar hasta en el 30% de los pacientes con AR. La afección de C1-C2 se produce en el espacio formado por el arco del atlas y el proceso odontoides del axis, este espacio normalmente debe medir 3 mm, cualquier incremento de este valor, se considera una luxación atlas-axis (LAA).

El compromiso del pie se presenta aproximadamente en el 90% de los pacientes con AR en algún momento de su enfermedad y más de un tercio tienen patología significativa del pie. Al ser el tobillo y el pie un conjunto de articulaciones que soportan peso, su afectación origina más dolor e incapacidad funcional que en otras localizaciones. Las articulaciones se afectan en el siguiente orden de frecuencia: metatarsofalángicas, talonavicular y tibiotalar.

El compromiso de la articulación coxofemoral se observa entre el 15 al 20% de los pacientes. Los síntomas tempranos de compromiso coxofemorales pueden manifestarse por alteración en la marcha o inconformidad al pararse, ya que la sinovitis produce destrucción de cartílago hialino y posteriormente, de forma tardía puede desarrollar cambios secundarios artrósicos de la articulación. Aproximadamente la mitad de los pacientes con AR establecida tienen alteraciones radiológicas en la cadera y en un 5% de los pacientes con AR se presenta la protrusión acetabular significativa, llamada pelvis de Otto.

La afección de las rodillas es frecuente, se compromete en cerca del 50% de los pacientes con AR, tanto en etapas iniciales como en tardías de la enfermedad. El primer signo encontrado es la efusión sinovial, con el signo de la ola positivo en pequeños derrames o signo de tampano positivo en grandes derrames sinoviales. Se acompaña frecuentemente de atrofia del músculo cuádriceps, inestabilidad articular y tendencia a una posición antiálgica en flexión. En ocasiones se puede observar el quiste de Baker o poplíteo, una extensión de la efusión de la rodilla que

se desliza hacia la localización posterior, entre los músculos gastronemios, y puede extenderse hasta su bursa. La manera de examinar el quiste es con el paciente en posición de bipedestación o decúbito prono con visión posterior.^{41,42}

2.2.6 Manifestaciones extraarticulares

La AR puede presentar afección a múltiples órganos y ocasionalmente expresarse con manifestaciones extraarticulares graves, especialmente en casos muy activos de larga evolución. En algunos casos, la AR se inicia con una manifestación extraarticular, aunque lo más habitual es que las manifestaciones extraarticulares se presenten cuando la enfermedad ya está bien establecida.⁴³

Posiblemente, el control más temprano de la enfermedad, el uso de tratamientos más eficaces e implementación de mejores herramientas diagnósticas y de seguimiento, como la ecografía o resonancia magnética, han permitido conseguir una menor expresión de las diferentes manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. Debido a su carácter sistémico, la inflamación crónica puede afectar a otros órganos, como el sistema nervioso periférico, el corazón, los pulmones, la piel, los ojos u otros órganos, provocando graves lesiones e incluso poniendo en riesgo la vida del paciente, particularmente en casos muy activos de larga evolución. La presentación de las manifestaciones extraarticulares se ha relacionado con algunos factores de riesgo genéticos, clínicos y medioambientales. Los factores de riesgos descritos son el sexo masculino, presencia del HLA-DRB1, FR, anticuerpos antinucleares, ACPA, así como importante discapacidad durante los 2 primeros años de la enfermedad y el tabaquismo.⁴⁴

2.2.6.1 Nódulos reumatoides

Los nódulos subcutáneos constituyen la manifestación extraarticular más característica, se presentan en un 20 a 30% de los pacientes con AR, generalmente asociado a la presencia de ACPA y FR y varían a lo largo de la enfermedad pudiendo desaparecer, reaparecer o persistir indefinidamente. En cierta manera, la presencia de los nódulos puede reflejar la severidad de la enfermedad y el nivel de actividad de esta. Clínicamente, se presentan como nódulos subcutáneos de 2mm a 5cm de tamaño, solitarios o múltiples, localizados, principalmente, en las áreas de

presión (codos, dedos, prominencias sacras, occipucio, tendón de calcáneo) y superficies extensoras. Las lesiones, en general, son asintomáticas, pero puede complicarse por infección y ulceración. Generalmente son duros, firmes, adyacentes al periostio y no muestran signos inflamatorios en su superficie. Histológicamente presentan un centro necrótico de fibrina rodeado de fibroblastos. La evolución de estos está asociada a la respuesta terapéutica, encontrando una reducción del tamaño al disminuir la actividad de la enfermedad. Paradójicamente el uso de metotrexato puede producir un incremento de los nódulos de predominio en los dedos, a pesar de la mejoría clínica de la enfermedad.⁴⁵

2.2.6.2 Alteraciones pulmonares

La afectación pulmonar es frecuente. Los enfermos con AR presentan con frecuencia en el curso de la enfermedad: pleuritis (17%), nódulos pulmonares (22%), afectación bronquial (30%), o enfermedad pulmonar intersticial difusa (20%), a las manifestaciones clásicas pleuropulmonares se suma la toxicidad inducida por algunos fármacos. Algunos estudios indican que los fumadores activos con AR tienen una mayor incidencia de complicaciones pulmonares que la población control. Ciertos rasgos clínicos caracterizan a las enfermos con afectación pulmonar: varones, enfermedad articular grave y destructiva, valores muy altos de factor reumatoide, presencia de nódulos subcutáneos y coexistencia de otras manifestaciones extraarticulares. Las manifestaciones pleuropulmonares las podemos observar precediendo a las manifestaciones articulares o durante el diagnóstico de la enfermedad, la mayoría se encuentran en los primeros 5 años de la enfermedad.⁴⁶

Los nódulos pulmonares reumatoides constituyen una manifestación rara y su prevalencia varía de acuerdo con los procedimientos empleados para su diagnóstico. Aparecen en menos del 1% de las radiografías de tórax de pacientes con AR, en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax se pueden detectar hasta en el 22% de los casos, y esta prevalencia aumenta en las autopsias de pacientes con AR. Los nódulos pulmonares aumentan su frecuencia en varones, pacientes de larga evolución, seropositivos, fumadores y con

nódulos subcutáneos. Su tamaño es variable, de localización subpleural y con gran tendencia a cavitarse. Pueden estar inducidos por el metotrexato o fármacos biológicos anti-TNF sobre todo etanercept. El pronóstico es bueno, y muy raramente se complican dando lugar a neumotórax, pnoneumotórax o fístula broncopleural.⁴⁷

La neumonía intersticial es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. Los patrones histológicos de enfermedad intersticial que podemos encontrar en la AR son los mismos de las neumonitis intersticiales idiopáticas. Los patrones histopatológicos más comunes son la neumonía intersticial usual y la neumonía intersticial no específica. La mayoría de las enfermedades pulmonares asociadas a la AR ocurren en los primeros 5 años desde el comienzo de la enfermedad. La prevalencia puede variar ampliamente entre el 5 a 60% acorde a los procedimientos empleados para su diagnóstico, esta se eleva cuando comparamos la prevalencia por clínica con la prevalencia con autopsias, TACAR torácica y biopsia pulmonar. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar Intersticial difusa son el tabaquismo, anticuerpos antipeptidos citrulinados, sexo masculino, edad avanzada, inicio tardío de la AR y enfermedad articular grave y erosiva.

Los hallazgos de la TACAR más frecuentes son las imágenes reticulares, patrón en vidrio deslustrado, engrosamientos bronquiales, dilataciones bronquiales, consolidaciones, micronódulos y patrón en panal de abeja. La neumonía intersticial contribuye ampliamente a la morbilidad y mortalidad de la AR, con una supervivencia media de aproximadamente 5 años y en el patrón de neumonía intersticial usual que es el más frecuente en la AR, la supervivencia es igual que la de la fibrosis pulmonar idiopática.^{48,49}

2.2.6.3 Alteraciones cardiacas

La mayoría de las afecciones cardiacas en la AR tienen un curso subclínico. Tan solo entre el 2% y el 10% presenta síntomas. Estudios posmortem de pacientes con AR han demostrado que la incidencia de lesiones cardiacas puede ser hasta del 50%.⁵⁰ El compromiso incluye daño pericárdico, miocárdico y endocárdico, enfermedad valvular, trastornos de conducción y enfermedad coronaria.

El trastorno más frecuente es el derrame pericárdico crónico asintomático. es frecuente encontrar derrame pleural asociado; en general tienen curso benigno y es muy excepcional un taponamiento. Presenta una recidiva de un 15%. Es más frecuente en pacientes varones con factor reumatoideo positivo y presencia de nódulos. La enfermedad miocárdica en la AR es muy poco frecuente y su prevalencia es baja si la comparamos con otras enfermedades del tejido conectivo, se presenta en un 19% de las autopsias y habitualmente no produce síntomas clínicos.

Las arritmias tanto ventriculares como supraventriculares y los bloqueos auriculoventriculares, han sido documentados entre un 15% y un 20%. Aunque la valvulopatía en la AR generalmente no tiene trascendencia clínica ni hemodinámica, en la ecocardiografía y la autopsia se presenta alrededor de un 30%, cualquier válvula puede ser afectada, sola o en combinación de otras, la válvula mitral es la más afectada y reportándose con muy poca frecuencia la aortitis con AR.⁵¹ Un 5% de los pacientes pueden tener nódulos reumatoideos en las valvas. La válvula mitral es la más afectada. La complicación con endocarditis infecciosa es muy rara. La mayor causa de morbimortalidad cardiaca y vascular periférica en la AR es secundaria al aumento del riesgo aterogénico (aterosclerosis acelerada).⁵²

2.2.6.4 Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas de la AR se pueden clasificar en afectación del sistema nervioso central, afectación neurológica por patología osteoarticular, afectación de sistema nervioso periférico y afectación muscular. La afección más característica es la subluxación atlantoaxoidal que se debe a erosión de la apófisis odontoides o del ligamento transverso de C1 y puede ser de varios tipos: luxación anterior, posterior, vertical y lateral, siendo la luxación anterior la presentación más frecuente. Las alteraciones del sistema nervioso periférico pueden presentarse como: neuropatías por atrapamiento, neuropatía sensorial difusa, mononeuritis múltiple y la neuropatía autonómica. Los síndromes ocasionados por compresión nerviosa son más frecuentes y se correlacionan con el grado y la severidad de la

sinovitis local. El síndrome del túnel carpiano tiene una prevalencia en pacientes con AR de aproximadamente un 10%.⁵³

2.2.6.5 Alteraciones hematológicas

La anemia es la manifestación hematológica más frecuente, puede tener origen multifactorial; la disminución de la captación del hierro se refleja por una disminución del hierro sérico y de la transferrina, con incremento en la síntesis de ferritina y hemosiderina, otro de los datos hallados en la anemia, son los altos niveles séricos de IL-6 que disminuyen la acción de la hepcidina, hormona péptidica que interviene con la absorción del hierro en el duodeno.

Se ha correlacionado el grado de anemia con la actividad de la enfermedad y la elevación de la VSG, por lo que normalmente se encuentra normocítica, normocrómica de enfermedad crónica, pero en la evolución de la enfermedad puede volverse microcítica, hipocrómica.⁵⁴

La trombocitosis es frecuentemente encontrada en la AR. No se conoce el mecanismo real del porque se presenta la trombocitosis, pero se considera una trombocitosis reactiva, ya que no predispone a eventos trombóticos ni se asocia a cambios neoplásicos en médula. Se ha observado una correlación significativa entre la trombosis y el número de articulaciones inflamadas, así como las manifestaciones extraarticulares de la AR.⁵⁵

La linfadenopatías es frecuentemente encontrada en los pacientes con AR, en regiones axilares, inguinales y epitrocleares, de características móviles y no dolorosas. Histológicamente se encuentra una hiperplasia folicular, que puede ser sugestiva de linfoma. La asociación con síndrome de Sjögren incrementa el riesgo de linfoma.⁵⁶

El Síndrome de Felty se caracteriza por AR, neutropenia y esplenomegalia. Generalmente se presenta en pacientes predominando las mujeres con enfermedad de larga evolución, seropositiva, deformante y nodular. El 30% de estos pacientes al momento del diagnóstico no tienen actividad clínica. Los pacientes con síndrome

de Felty tienden a presentar más manifestaciones extraarticulares que otros pacientes con AR.⁵⁷

2.2.6.6 Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares de la artritis reumatoide son más frecuentes en los pacientes que exhiben las formas más activas y severas de la enfermedad y en aquellos con complicaciones extra-articulares. La principal manifestación ocular en la AR es la queratoconjuntivitis seca, que afecta entre un 10% a 35% de los pacientes. No se ha encontrado una asociación de la severidad de los síntomas con la actividad de la enfermedad. Además de ojo seco, otros signos incluyen inflamación de la epiesclera, esclera y ulceraciones corneales periféricas. La epiescleritis y la escleritis son otras de las manifestaciones oculares, que se asocia a actividad de la enfermedad.^{58,59}

2.2.6.7 Manifestaciones musculares

La debilidad muscular es un síntoma frecuente en la AR, pero poco de ellos tienen dolor muscular. El compromiso muscular que produce debilidad, se debe principalmente a la atrofia secundaria a la inflamación articular; esto produce una disminución de los movimientos isocinéticos comparados a la población normal.⁶⁰ La inflamación articular generalmente se asocia con disminución de la movilidad articular y paulatina atrofia de los músculos yuxtaarticulares. Este efecto es más obvio en la rodilla, donde la sinovitis se asocia con debilidad del cuádriceps. La miositis clínica no es frecuente, pero es un hallazgo anatomopatológico en series de autopsias. Podemos sospecharla en aquellos pacientes con sinovitis leve y una elevación desproporcionada de la velocidad de sedimentación globular. Raramente los pacientes con AR desarrollan una miositis típica con aumento de enzimas musculares, como CK, y hallazgos en la electromiografía o en la biopsia muscular. Algunos pacientes pueden desarrollar una vasculitis, que puede afectar al músculo directamente o mediante una neuropatía asociada a debilidad muscular. Algunos fármacos también pueden estar implicados en la debilidad muscular como los glucocorticoides, los antipalúdicos o los fármacos hipolipemiantes como las estatinas.⁶¹

2.2.6.8 Manifestaciones renales

Son muy variadas y pueden ser debidas a la misma enfermedad o a los fármacos utilizados para su tratamiento. Las anomalías renales se observan normalmente asociado a los tratamientos usados en la AR como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sales de oro, D-penicilamina, ciclosporina o la presencia de amiloidosis secundaria. Las enfermedades renales reportadas en la literatura y más comúnmente observadas en pacientes con artritis reumatoidea que se sometieron a biopsia renal, son la glomerulopatía mesangial, la amiloidosis y la nefropatía membranosa.⁶²

2.2.6.9 Vasculitis

La vasculitis de pequeños vasos está asociada a las manifestaciones clínicas de la AR y en especial a actividad de la enfermedad. Estos eventos se pueden encontrar en la formación de los nódulos reumatoideos, inflamación de arterias medianas y pequeñas de extremidades, nervios periféricos. Vasculitis de pequeños vasos generalmente compromete piel y es causante de infartos ungueales, gangrena digital y úlceras en los pies; la neuropatía sensitiva distal puede estar asociada o ser una manifestación independiente de la vasculitis. Los pacientes que presentan estas complicaciones predominan en el sexo masculino, se asocia a otras manifestaciones extraarticulares como los nódulos subcutáneos, cursan con títulos elevados de FR, ACPA y se relaciona con el uso de la D-penicilamina y los glucocorticoides.⁶³

2.2.7 Laboratorios

Las recomendaciones se enfocan en la monitorización de la actividad de la enfermedad de todos los pacientes de una forma estandarizada y frecuente, así como lo hacen las recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR). Y aunque no se ha establecido un método gold estándar para dicho seguimiento, múltiples medidas se han utilizado, tomando en cuenta actividad clínica, el avance radiológico y los marcadores bioquímicos. No todos ellos aportan la misma información, algunos son diagnósticos, mientras que otros ayudan con el pronóstico y otros pueden anticipar la eficacia de la intervención terapéutica. Los podemos

dividir en los siguientes subtipos: inflamatorios, genéticos, autoanticuerpos, sinoviales y óseos. Marcadores inflamatorios.⁶⁴

2.2.7.1 Biomarcadores inflamatorios

Pueden proporcionar un control objetivo y confiable para un seguimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes. La eritrosedimentación o velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), utilizadas en DAS y SDAI, dos de los métodos de seguimiento de actividad de AR, son los más frecuentemente utilizados. La VSG indica actividad de la enfermedad o procesos infecciosos, pero con retorno a la normalidad en el momento que ceda el compromiso inflamatorio o infección, mientras que la PCR nos habla de cambios inflamatorios, desde periodos recientes de la enfermedad, ya que es sintetizado por el hígado de 4 a 6 horas ante un estímulo agresor, y puede volver a la normalidad entre 10 a 12 días posterior a terminar la agresión, lo cual permite tener un rango amplio de evaluación de la respuesta inflamatoria.⁶⁵

A pesar de ello, estos biomarcadores son indicadores inespecíficos de inflamación, que pueden alterarse debido a la edad, aumento de niveles de fibrinógeno, presencia de anemia y/o de hipergammaglobulinemia, pudiendo encontrarse en valores dentro o debajo de la normalidad, en pacientes con enfermedad activa, siendo relacionado este hallazgo a posibles alteraciones genéticas. Por lo tanto, la VSG y la PCR, aunque de mucha utilidad, en algunos pacientes no es posible valorarlos como marcadores de control de actividad. Otro marcador inflamatorio que se ha utilizado, la citocina IL-6, se ha propuesto como biomarcador de pronóstico. Se ha sustentado en la rápida supresión de la IL-6 y PCR tras el bloqueo del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Una proteína leucocitaria que se ha relacionado también de forma directamente proporcional a la actividad clínica de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias es la calprotectina. Algunos estudios muestran que calprotectina tienen una mayor correlación con la actividad de la enfermedad que la PCR.^{66,67}

2.2.7.2 Autoanticuerpos

El Factor reumatoide es un anticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la inmunoglobulina G humana, formando inmunocomplejos que activan el complemento, lo que conlleva a un aumento de la permeabilidad vascular y a la liberación de factores quimiotácticos que reclutan células efectoras hacia la articulación. El FR se encuentra en las clases IgM, IgA e IgG, siendo la IgM la más prevalente, La sensibilidad y especificidad del FR, dependiendo de la población estudiada oscila entre 60 a 70% y 50 a 90%, respectivamente. Y aunque la ausencia del FR no descarta el diagnóstico de AR, su presencia es un importante predictor de gravedad de la enfermedad (presencia de erosiones, manifestaciones extraarticulares).⁶⁸

La citrulinación es un proceso por el cual los residuos del aminoácido arginina de una proteína específica son modificados post-traducción al aminoácido citrulina (deiminización) en presencia de altas concentraciones de calcio, por acción de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD). Es un proceso fisiológico, importante para la degradación de proteínas intracelulares durante la apoptosis. La citrulinación produce un cambio en la estructura terciaria de la proteína que, en pacientes con AR, se vuelve inmunogénica generándose una respuesta inmune en forma de anticuerpos frente a estos péptidos citrulinados (los denominados ACPA que suelen determinarse en suero por la prueba del CCP que usa antígenos cíclicos citrulinados de naturaleza sintética). La sensibilidad de los ACPA se sitúa alrededor del 70% y son mucho más específicos (> 95% especificidad) que el factor reumatoide.⁶⁹

2.2.7.3 Marcadores sinoviales y óseos

La sinovitis y osteítis secundaria a la activación osteoclástica y la degradación del hueso por acción de las metaloproteinasas de matrix (MMPs) y catepsina K, parecen preceder a las erosiones visualizadas en la resonancia magnética nuclear (RM) y la radiografía convencional. Citocinas como IL1, TNF- α , IL-6 e IL-17, estimulan la activación del condrocito y la expresión de MMPs, mediadoras claves de la degradación cartilaginosa. Las enzimas generan productos metabólicos específicos en la articulación inflamada desde la matriz extracelular. ICTP (Telopéptido C-

terminal del colágeno tipo I) marcador de resorción ósea; Osteocalcina (OC) marcador de formación, pueden predecir aumento de la densidad mineral ósea. Los niveles de CTX-II urinario (C-Telopéptido del colágeno tipo II), puede predecir degradación de cartílago articular. En la AR se han utilizado estos marcadores bioquímicos, el CTX-II y CTX-I para predecir daño articular. Las MMPs también juegan un importante rol en la pérdida ósea asociada a inflamación. Estudios han demostrado que PICP (C-propéptido de colágeno tipo I) y PINP (N-propéptido de colágeno tipo I) se encuentra aumentado en AR, y puede indicar que los osteoclastos inducen a una degradación de la matriz mediado por las MMP en estas circunstancias.^{70,71}

2.2.8 Diagnóstico

2.2.8.1 Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010

Con el objetivo de diagnosticar de forma lo más precoz posible a los pacientes con AR, se desarrollaron los nuevos criterios de clasificación para la AR de 2010, los cuales fueron un trabajo conjunto europeo (EULAR) y norteamericano (ACR). Estos nuevos criterios tuvieron como objetivo principal la identificación (clasificación) precoz de aquellos pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo que presentaban una mayor probabilidad de evolucionar a una artritis persistente y/o erosiva y que por tanto se beneficiarían del inicio precoz de un FAME. Estos criterios se desarrollaron en tres fases. En la primera fase el objetivo fue identificar factores relacionados con el inicio de metotrexato en pacientes con artritis de reciente comienzo y ponderar el peso de cada uno de estos factores. En la segunda fase el objetivo fue determinar, sobre la base de un juicio clínico, la contribución relativa de cada factor en la probabilidad de desarrollar una artritis persistente y/o erosiva. Por último, en la tercera fase se desarrollaron los criterios definitivos. Estos nuevos criterios deben ser aplicados solamente ante la presencia de un paciente con tumefacción clínicamente evidente en al menos una articulación, en ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicar mejor la artritis. Para clasificar a un paciente como AR debe sumar 6 o más puntos.

Es interesante señalar los cambios que introducen estos nuevos criterios en relación con los de 1987. El mayor puntaje lo otorga la afectación articular, dentro de la cual se tiene en cuenta el patrón articular (la afectación de pequeñas o grandes articulaciones) y el número de articulaciones afectadas. En cuanto a la serología, permanece el Factor Reumatoide y se incluye ahora los anticuerpos anti-péptido citrulinado, dando relevancia no solamente a su positividad sino también a sus niveles (2 puntos si son positivos y 3 puntos si los niveles son elevados, triplican el valor de referencia). Incorpora los reactantes de fase aguda, tanto VSG como PCR. Por último, introduce la variable de duración de la enfermedad, duración de la enfermedad igual o mayor a 6 semanas, el cambio en relación con los criterios anteriores en este sentido es que antes una duración de los síntomas de al menos 6 semanas era imprescindible para poder aplicar los criterios lo que impedía clasificar a pacientes con menos de 6 semanas de evolución.⁷²⁻⁷⁴

2.2.8.2 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una artritis de reciente comienzo puede ser un gran desafío, ya que muchas veces los síntomas más distintivos de la AR no estarán presentes. En este sentido será de mucha utilidad la correcta anamnesis, exploración física completa y estudio inmunológico. Los principales diagnósticos diferenciales son:

- Artritis Psoriásica: suele ser una artritis de inicio insidioso, oligo o poliarticular que puede presentarse con diferentes patrones articulares, en ocasiones poliarticular con afectación de pequeñas articulaciones de las manos. Puede presentar entesitis o dactilitis. Será de utilidad en estos pacientes el antecedente de psoriasis cutánea personal o en familiar directo, la afectación ungueal, uveítis, la presencia del HLA-B27.
- Espondilitis anquilosante: más frecuente en hombres jóvenes y se caracteriza por la afectación de articulaciones sacroilíacas y columna, suele presentar un patrón de afectación articular de tipo oligoartritis de

extremidades inferiores. Suele asociar entesitis. Es frecuente la afectación extraarticular (uveítis, diarreas).

- Artritis Virales: generalmente se trata de artritis autolimitadas pero que pueden durar varios meses. El patrón articular es variable, aunque suelen afectar pequeñas articulaciones de las manos y carpos. Uno de los agentes causales frecuentes es el Parvovirus B19. La infección por Parvovirus B19 en adultos es poco frecuente y suele presentarse como un cuadro febril con artritis y artralgiás, siendo la edad más frecuente de presentación es entre los 20–45 años. También se han descrito otros como el CMV, el Epstein-Baar, virus de hepatitis B y C.
- Polimialgia Reumática: en pacientes mayores de 60 años puede ser uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles. Se caracteriza por la afectación de cinturas escapular y pelviana, aunque no es raro que presente también afectación de pequeñas articulaciones de las manos y carpos de forma simétrica. Es característica la elevación de los reactantes de fase aguda.
- Otras enfermedades reumáticas sistémicas: tanto el lupus eritematoso sistémico (quizás la más frecuente) como el síndrome de Sjögren, la esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, vasculitis, pueden presentarse como una artritis, generalmente simétrica y de pequeñas articulaciones de las manos y carpos. El estudio inmunológico y búsqueda de manifestaciones clínicas específicas de cada una de estas patologías será importante en su diagnóstico diferencial.
- Artropatías microcristalinas: en pacientes mayores de 60 años, junto con la PMR, la gota, pero quizás con mayor importancia la condrocalcinosis, siempre debe ser un diagnóstico a tener en cuenta. En ambas patologías el estudio del líquido sinovial permitirá el diagnóstico definitivo. En las fases

muy iniciales de la enfermedad es donde el diagnóstico diferencial cobra el máximo interés.

- Otros diagnósticos diferenciales: sarcoidosis, artrosis erosiva.⁷⁵

2.2.9 Evolución y pronóstico

La AR se considera incurable en el sentido estricto, aunque hoy en día es una enfermedad con un tratamiento efectivo. Se trata de una enfermedad crónica de curso progresivo asociada a diferentes grados de deformidad articular y discapacidad. Algunos estudios cifran que entre el 30 y el 50% de los pacientes tienen una incapacidad manifiesta después de 10 años del inicio de los síntomas o hasta un 25% desarrolla discapacidad laboral a los 6 años de iniciada la enfermedad.⁷⁶ No obstante existen evidencias de un descenso de esta discapacidad en los últimos años debido a un control más adecuado de la enfermedad.⁷⁷

La mortalidad en la AR esta aumentada, con un riesgo relativo respecto a la población general entre 1.5 y 1.8.⁷⁸ No obstante datos recientes evidencian una disminución la mortalidad en los pacientes diagnosticados en la última década que la equipararía a la población general e iría a favor de que las estrategias actuales de tratamiento tienen un impacto beneficioso sobre la mortalidad.⁷⁹ Los pacientes con AR tienen un incremento de morbi-mortalidad como consecuencia de la patología cardiovascular asociada al proceso de arteriosclerosis acelerada, consecuencia no solo de los factores clásicos como tabaquismo, hipertensión o dislipemia, sino por el propio proceso inflamatorio reumatoide que ocasiona disfunción endotelial y mayor facilidad para la formación de la placa de ateroma. Este incremento de mortalidad cardiovascular se ha cifrado en un 60% respecto a la población general.⁸⁰

Existen una serie de factores pronósticos que presentes al inicio de la enfermedad están asociados a un peor pronóstico. Cabe destacar no obstante que estos factores pueden variar en función de la medida de desenlace evaluada. Así por ejemplo la presencia de ACPA está claramente asociada a un peor pronóstico radiológico con mayor progresión de la destrucción articular mientras que el principal factor

asociado a la ausencia de remisión clínica en la AR, es el tener una actividad inflamatoria muy elevada al inicio de la enfermedad.⁸¹ Por otra parte la estrategia de tratamiento puede hacer cambiar los factores pronósticos, así por ejemplo la PCR elevada, indicativa de mayor actividad inflamatoria es un factor asociado a mayor progresión radiológica en pacientes tratados con FAMEs sintéticos como el metotrexato pero no por ejemplo con estrategias de terapia intensiva de pacientes tratados con biológicos.⁸²

2.2.10 Tratamiento

El tratamiento de la AR sigue viviendo hoy en día una auténtica revolución. Los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénéticos de esta enfermedad han contribuido al desarrollo de nuevos fármacos que han demostrado una gran eficacia, con un buen perfil de seguridad. En gran manera esto se debe a la introducción en el arsenal terapéutico de la AR, de los fármacos biológicos y recientemente de los inhibidores de JAK quinasas. No obstante, también está contribuyendo a mejorar el pronóstico de los pacientes con AR: las nuevas estrategias de manejo de pacientes con artritis de inicio reciente, la introducción precoz de la terapia antirreumática, el uso más adecuado de los FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc), la adquisición de medidas objetivas de actividad de la enfermedad y el desarrollo de objetivos terapéuticos concretos y ambiciosos (estado cercano a la remisión). Es decir, por una parte, disponemos de nuevos fármacos con un mecanismo de acción más específico y cada vez más potentes y por otra contamos con estrategias terapéuticas, basadas fundamentalmente en un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad junto a un seguimiento intensivo de los enfermos, que han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria y están cambiando el pronóstico de esta enfermedad.

El tratamiento de la AR se basa en medidas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro de las medidas no farmacológicas se incluirían: reposo relativo en fases de actividad de la enfermedad, fisioterapia individualizada, mantener buenos hábitos de vida evitando el sobrepeso y abandono del hábito tabáquico. No obstante, la piedra angular del tratamiento de la AR son los fármacos y dentro de ellos los

denominados FAMEs, que se pueden clasificar en FAME sintéticos (convencionales y dirigidos) o biológicos. Los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos, dentro de esta categoría se incluyen 2 familias terapéuticas: Los Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) (metotrexato, leflunomida, salazopirina) y los FAMEs sintéticos dirigidos (FAMEsd) (inhibidores de las jannus quinasas-JAK). Los FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc) constituyen el pilar básico en el tratamiento farmacológico de la AR. Se llaman así, puesto que además de mejorar la actividad inflamatoria, modifican el curso natural de la enfermedad y evitan la progresión radiográfica y con ello el daño estructural, el cual es considerado el final común de los múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados en la AR.

Los FAMEsc constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, que en su mayoría no fueron desarrollados específicamente para el tratamiento de la AR, y que fueron utilizándose empíricamente, sin embargo, hoy en día se sabe que todos modulan la respuesta inmunomediada, inhibiendo la proliferación de un amplio número de dianas humorales y celulares. La mayoría de los ensayos clínicos de estrategia terapéutica muestran que la introducción precoz de FAME en el momento del diagnóstico mejora considerablemente el pronóstico de los pacientes, incrementando la posibilidad de alcanzar la remisión o la baja actividad de la enfermedad, dando lugar al concepto de la ventana de oportunidad. Este período de tiempo es variable según diversos factores, pero en general se cree que lo constituyen los 3 primeros meses después del inicio de los síntomas característicos de la AR.^{83,84}

En los primeros meses se recomienda también dosis bajas o intermedias de glucocorticoides que servirán de terapia puente en espera de la eficacia de los FAMEs que suelen tardar varias semanas. Una vez iniciado un FAME, es esencial la valoración médica y ajuste del tratamiento en base a la actividad de la enfermedad (mínimo cada 3 meses), lo que constituye el tratamiento por objetivos o T2T.⁸⁵

2.2.10.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad sintéticos convencionales.

2.2.10.1.1 Metotrexato

Sin lugar a duda, el metotrexato (MTX) ha ido reemplazando a otros FAMES sobre todo a partir de la mitad de la década de los 80 y es hoy en la piedra angular del tratamiento de la AR. Aunque es un fármaco antiguo, sigue siendo el estándar de tratamiento con el que se comparan nuevas moléculas en desarrollo, y cada día tenemos nuevos datos sobre su perfil de eficacia y seguridad.⁸⁶ Tiene efecto antifólico inhibiendo la dihidrofenil-folato reductasa, pero sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores pueden ser debidos a otros mecanismos de acción (incremento de niveles de adenosina. inhibición de síntesis de inmunoglobulinas).

Para todo paciente después de hecho el diagnóstico de AR, el fármaco de elección es el MTX a menos que exista alguna contraindicación, tal como ha quedado reflejado en la nueva actualización de las recomendaciones de la European League against Rheumatism (EULAR). MTX estructuralmente se asemeja al ácido fólico, y es un inhibidor competitivo de todas las enzimas folatodependiente, entre ellas la dihidrofolato reductasa esencial en la síntesis de tetrahidrofolatos necesarios para la síntesis de ADN, ARN y proteínas, aunque muy probablemente su mecanismo de acción en la AR sea independiente de esta acción.⁸⁶ Metotrexato se encuentra disponible en comprimidos en comprimidos de 2.5mg o en forma de jeringas precargadas de 7.5, 10, 15, 20, 25 y 30mg. La pauta recomendada de administración es la que se conoce como escalada rápida de dosis. La dosis inicial es de 10 mg/ semana, que se aumenta hasta 15 mg al cabo de un mes (algunos autores apuestan por iniciar ya con dosis de 15mg) si no hay respuesta, y hasta 20-25mg a los dos meses en caso de respuesta insuficiente a la dosis anterior.⁸⁷

2.2.10.1.2 Leflunomida

Leflunomida (LEF) es un derivado del isoxazol, el cual interfiere con la síntesis de pirimidinas al bloquear de forma reversible la dihidrato deshidrogenada; esto conduce a un déficit de activación de los linfocitos T. Los diferentes ensayos clínicos

demonstraron una eficacia clínica y radiológica claramente superior a placebo y similar a SSZ y MTX. Leflunomida se administra a dosis de 20 mg/día por vía oral, que puede disminuirse a 10 mg/día, en caso de intolerancia. Inicialmente se recomendaba una dosis de carga de 100 mg/ día durante tres días, pero en la actualidad prácticamente no se utiliza, pues incrementa los efectos adversos. Su absorción por vía oral es rápida a diferencia de MTX su vida media es larga (15 días) debido al alto porcentaje de unión a proteínas y recirculación enterohepática, se elimina en la misma proporción por vía renal e intestinal. Por lo que su uso en pacientes con insuficiencia renal es restringido (no es eliminado por diálisis) y está contraindicado en insuficiencia hepática. Es un fármaco de acción lenta y tarda aproximadamente de 6-8 semanas para iniciar su acción terapéutica.⁸⁸

2.2.10.1.3 Otros FAMEsc

La salazopirina (SSZ) es todavía ampliamente utilizada en países anglosajones. La dosis es de 2-3 gr/día y es frecuente la aparición de efectos adversos gastrointestinales que condicionan su uso, especialmente en nuestro país donde no se dispone de este fármaco con cubierta entérica.

Las sales de oro por vía intramuscular son eficaces en la AR y probablemente inducen mayores tasas de remisión que otros FAMEs como el MTX, pero sus efectos adversos, relativamente frecuentes (estomatitis, dermatitis, proteinuria), junto a la pérdida de eficacia con el tiempo, limitan su uso. Fue el FAME de referencia hasta la introducción del MTX.

Los antimaláricos de síntesis (hidroxicloroquina, cloroquina) no se utilizan prácticamente hoy en día en el tratamiento de la AR; pueden prescribirse en pacientes con cuadros de poliartritis no filiada, en que se esté planteando el diagnóstico diferencial con una enfermedad autoinmune sistémica como el Lupus eritematoso sistémico. Han demostrado su utilidad también en el reumatismo palindrómico.

La ciclosporina casi no se utiliza hoy en día en la AR y básicamente en asociación a MTX.

Los glucocorticoides son considerados como FAMEs por algunos autores por su capacidad para detener la destrucción articular incluso a dosis bajas. Como se ha comentado son muy utilizados en las fases iniciales de la enfermedad como terapia puente en espera del inicio del efecto terapéutico de los FAMES. También muchos pacientes con AR establecida reciben dosis bajas de glucocorticoides para controlar mejor su enfermedad (≤ 5 mg de prednisona al día).⁸⁹

2.2.10.2 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos dirigidos

La ruta de señalización de las proteínas de la familia Jannus quinasa (JAK-STAT) está implicada en la patogenia de la AR y otras enfermedades inmunomediadas. Hasta la fecha se han identificado 4 miembros de la familia JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2, los cuales se expresan ubicuamente en todas las células, excepto JAK-3, que está restringido a células hematopoyéticas. Recientemente, se han comercializado fármacos inhibidores de las proteínas JAK (jakinibs) demostrando un adecuado perfil de seguridad y eficacia. A diferencia de los FAME biológicos con un gran peso molecular, los Jakinibs son pequeñas moléculas sintéticas capaces de atravesar la membrana celular y modular intracelularmente múltiples citoquinas implicadas en el desarrollo y actividad inflamatoria en la AR. Actualmente tienen indicación terapéutica en AR tofacitinib, baricitinib, y upadacitinib. En general se utilizan en la actual cuando la primera estrategia del tratamiento de la AR con FAMEsc (generalmente MTX) no ha logrado el objetivo terapéutico, situándose a un nivel similar al de los FAMEb. Todos ellos han demostrado ser efectivos en monoterapia.^{84,89}

2.2.10.2.1 Tofacitinib

Tofacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK3. La eficacia se ha evaluado en seis ensayos clínicos fase III (desarrollo clínico ORAL), multicéntricos, aleatorizados, con diseño doble ciego en adultos con enfermedad activa de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR), relevantes para evaluar eficacia a partir de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. Aunque fue comercializado en EU en 2017, cuenta con la aprobación en USA desde 2012,

por lo que, tofacitinib tiene datos de ensayos clínicos a largo plazo y de vida real que abalan su eficacia y efectividad en diferentes perfiles de pacientes con AR. Se utiliza a dosis de 5 mg cada 12 horas.⁹⁰

2.2.10.2.2 Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor reversible y selectivo de JAK1 y JAK2. La eficacia de baricitinib se evaluó en cuatro estudios fase III, (desarrollo clínico RA), multicéntricos, aleatorizados, con diseño doble-ciego, dos de ellos con una duración de 24 semanas (RA-BUILD, RA-BEACON) y los otros dos con una duración de 52 semanas (RA-BEGIN, RA-BEAM), relevantes para evaluar eficacia a partir de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. Baricitinib es el primer fármaco que demostró ser superior a un anti-TNF en combinación con MTX en pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX. Se utiliza a dosis única de 4 mg/día y en situaciones especiales a 2 mg/día.⁹¹

2.2.10.2.3 Upadacitinib

Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3. La eficacia de upadacitinib se evaluó en cinco estudios fase III (desarrollo clínico SELECT), multicéntricos, aleatorizados y doble-ciego. Dos de ellos controlados con placebo (SELECTNEXT y SELECT-BEYOND), dos con MTX como comparador activo (SELECT-EARLY y SELECT-MONOTHERAPY), y un último estudio (SELECT-COMPARE) que utilizó adalimumab como comparador activo, además de un brazo con placebo. Upadacitinib es el único fármaco que ha demostrado la superioridad en tasas de remisión en pacientes con AR refractarios a antiTNF en comparación a un biológico no anti-TNF (inhibidor de la coestimulación de linfocitos T). Se utiliza a dosis única diaria de 15 mg.⁹²

2.2.10.2.4 Filgotinib

Pendiente de aprobación en nuestro país. Es un inhibidor preferencial de JAK1 y ha demostrado eficacia en distintas poblaciones de AR.⁹³

2.2.10.3 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad biológicos

La utilización precoz y de forma más activa de los FAMEsc ha cambiado de forma importante el pronóstico de los pacientes con AR. Sin embargo, todavía en la actualidad existe un porcentaje de pacientes que no responde a estos fármacos, constituyendo los fármacos biológicos (FAMEb) una alternativa de tratamiento para estos pacientes. El desarrollo de la terapia biológica ha supuesto un cambio en la historia natural de la enfermedad y en la mejora del pronóstico de los pacientes con AR. Las primeras fases de desarrollo de los TNF en AR fueron en los años 80, y los primeros fármacos biológicos obtuvieron indicación en el año 2000. Actualmente, disponemos de 10 fármacos biológicos: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab y anakinra. Los primeros en utilizarse fueron los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), desarrollándose posteriormente otros fármacos biológicos dirigidos contra otras dianas terapéuticas.^{94,95}

2.2.10.3.1 Fármacos inhibidores del TNF

Se han hallado niveles elevados de TNF α en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR activa y se ha observado que la neutralización de TNF α en la membrana sinovial disminuye la secreción de otros mediadores proinflamatorios. Basándose en esos datos se realizaron los primeros estudios clínicos analizando la inhibición de TNF como terapia en pacientes con AR. Aunque todos los antagonistas del TNF, ejercen su acción inhibiendo la citocina proinflamatoria TNF α , tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas.⁹⁶

El primer fármaco aprobado en Europa fue Infliximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor TNF tanto soluble como transmembrana. Se administra de forma intravenosa a dosis de 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y, posteriormente cada 8 semanas.⁹⁷

Posteriormente se aprobó Etanercept. Se trata de una proteína de fusión constituida por la fracción Fc de la inmunoglobulina (Ig) humana unida al receptor p75 del TNF α . Etanercept se une al TNF α soluble, bloqueando su interacción con los receptores de la superficie celular, y también al receptor transmembrana, aunque con menor

afinidad que los anticuerpos monoclonales. Asimismo, tiene también la capacidad de inhibir la linfotoxina α . Se administra de forma subcutánea, a dosis de 50 mg cada semana (o alternativamente 25 mg dos veces por semana).⁹⁸

Adalimumab fue el tercero en tener indicación y el primer fármaco anti-TNF completamente humano. Como los anteriores, es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad biológica del TNF mediante su unión a la forma soluble y transmembrana del TNF. Se administra de forma subcutánea a dosis de 40 mg cada 2 semanas.

Los tres fármacos han demostrado su eficacia en pacientes con AR refractarios a MTX en los diferentes estudios clínicos realizados, obteniendo tasas de respuestas (ACR 20 en el 60-70% de los pacientes) similares. Esta respuesta suele observarse en menos de 3 meses, de forma que la no respuesta tras 12 semanas de tratamiento se podría considerar una ineficacia primaria y se aconsejaría realizar un cambio de tratamiento a otro FAMEb con el mismo u otro mecanismo de acción, o a un inhibidor de quinasas.^{84,99}

En 2010, se aprobaron otros dos fármacos anti-TNF: Golimumab y Certolizumab pegol. Golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se administra a dosis de 50 mg subcutáneo mensual y ha demostrado una eficacia similar a los anti-TNF anteriores. Fue el primer anti-TNF que demostró su eficacia en un estudio clínico en pacientes con AR y fallo previo a otro antiTNF.^{100,101}

Certolizumab pegol es el único fármaco biológico que no contiene la fracción Fc de la Ig. Está compuesto por la fracción Fab de la Ig, con especificidad para TNF α , y dos moléculas de polietilenglicol (PEG) que le permiten aumentar su vida media. Su pauta de administración es de 200 mg subcutáneo cada 2 semanas, con una dosis de carga previa de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.¹⁰²

2.2.10.3.2 Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) IGg1 anti-CD20 (antígeno de superficie de los linfocitos B maduros y prelinfocitos B. Se une al antígeno CD20 por el dominio Fab y a través de la fracción Fc realiza funciones efectoras para

mediar la lisis de células B. Fundamentalmente, provoca una depleción de células B que puede ser mediada por diferentes mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), citotoxicidad mediada por complemento (CDC), e inducción de apoptosis. Se produce una rápida eliminación de células B circulantes en plasma, asociándose esta depleción linfocitaria a una mejoría clínica y analítica de la actividad inflamatoria en pacientes con AR.

La pauta de administración de rituximab en pacientes con AR es en ciclos de tratamiento de 2 infusiones de 1 g de rituximab en combinación con metotrexato, administradas en un intervalo de 15 días y con premedicación previa a la infusión: paracetamol (1 gr/oral), difenhidramina (5 mg/ev) y metilprednisolona (100 mg/ev). Al tratarse de una terapia de depleción celular, su efecto sobre la actividad clínica no se observa de forma tan rápida como en las terapias anticitocinas, sino que la mejoría de la actividad inflamatoria suele observarse más tardíamente, siendo más notable a las semanas 12-16, aunque no debe considerarse ineficacia al tratamiento antes de los 6 meses de su administración. De entrada, la posibilidad de retratamiento con rituximab se considera en aquellos pacientes con buena respuesta previa y tras 24 semanas tras el último ciclo de RTX.¹⁰³

2.2.10.3.3 Abatacept

Es una proteína de fusión del CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) y la fracción Fc de IgG, que se une a la molécula CD80/CD86 inhibiendo la coestimulación o segunda señal necesaria en la activación del linfocito T en la presentación antigénica. La dosis de 125 mg semanal es la de administración SC. Por vía intravenosa se administra a dosis estratificada según peso (500 mg si peso inferior a 60 Kg y 750 mg si peso superior a 60 kg). Se administra en 30 minutos cada 4 semanas, con una dosis de carga inicial (semanas 0.2 y 4).¹⁰⁴

2.2.10.3.4 Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor (soluble y transmembrana) de la interleucina-6 (IL-6). Ha demostrado su eficacia en diferentes poblaciones de pacientes con AR: de inicio, refractarias a MTX u otros FAMES (estudios LITHE, OPTION, TOWARD), refractarias a anti-TNF (estudio RADIATE),

siendo el primer FAMEb con una eficacia demostrada superior a MTX en monoterapia (estudio AMBITION). Tocilizumab está disponible en formulación EV y SC. La administración EV es durante 60 minutos. La EMA aprobó tocilizumab a la dosis EV de 8 mg/kg cada 4 semanas y subcutánea de 162 mg semanal mientras que la FDA la aprobó a la dosis inicial de 4 mg/ Kg (que puede incrementarse hasta 8 mg/KG en caso de no respuesta) y de 162 mg cada dos semanas.¹⁰⁵

2.2.10.3.5 Sarilumab

Es también un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de la IL-6, y recibió su aprobación en 2017. En los pacientes no respondedores a MTX (estudio MOBILITY) y también en los pacientes no respondedores a anti-TNF (estudio TARGET) ha demostrado resultados de eficacia a las 24 semanas medida por ACR (20,50,70), similares a los anti-TNF. Además, el estudio MONARCH ha demostrado superioridad en monoterapia frente a Adalimumab. Ha demostrado también eficacia sobre la progresión radiográfica. La vía de administración es subcutánea, a dosis de 200 mg cada 2 semanas. Puede utilizarse la dosis de 150 mg en casos de efectos secundarios como neutropenia.¹⁰⁶

2.3 Contextualización

2.3.1 Reseña del sector

La ciudad colonial es el lugar donde empezó la historia del nuevo mundo. Se encuentra ubicado a un lado de la desembocadura del río Ozama. Fue fundada por Bartolomé Colón el 5 de agosto de 1498 y trasladada en el 1502 por Nicolás de Ovando, fue además la primera ciudad a la que la Corona Española otorgó la Carta Real y sede central de la administración del nuevo mundo.

El Hospital Padre Billini se encuentra en la dirección Calle Ley Peter Care Santomé 155 en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, como se puede ver en el mapa que le muestra cómo llegar a la empresa. El teléfono principal de Hospital Padre Billini es 809-221-8272.

canónico Francisco Xavier Billini, convirtió el hospital en casa de beneficencia y reedificó la capilla, que ahora exhibe una sobria fachada, del siglo XVIII.

En ella se encuentran sepultados los restos del hombre que con tanto mérito gobernó la ciudad: Doctor Pedro Antonio Delgado. Durante su larga trayectoria el hospital ha contado con el apoyo y la confianza de los pacientes provenientes de todas partes del país y que lo han escogido como el centro de su preferencia.

Como parte de la tradición en la formación de médicos especialistas en diversos campos de la medicina, desde el año 2013 hasta la fecha, el hospital cuenta con una residencia de reumatología en donde se forman reumatólogos capacitados, entrenados en base a los avances y actualizaciones continuas del Colegio Americano de Reumatología ACR y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR); al mismo tiempo que realizará un período de formación académica internacional en centros de reconocimiento mundial de la reumatología.

2.3.3 Aspecto Social

La población por estudiar es de escasos recursos económicos, que acuden al Servicio de Reumatología procedente de todas las regiones del país. Son pacientes a partir de los 18 años, sin distinción de sexo, condición socioeconómica y nacionalidad.

2.3.4 Marco espacial

El Hospital Padre Billini se encuentra delimitado, al Norte, por la calle arzobispo Noel; al Sur, por la calle Padre Billini; al Este, por la calle Sánchez, y al Oeste, por la calle Santomé de la zona Colonial en el Distrito Nacional y pertenece al área V de salud de la Región Metropolitana de Salud.

Capítulo 3: Diseño Metodológico

3.1 Contexto

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que produce manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, aunque la mayor parte de los efectos relevantes de la enfermedad ocurren en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. Es la artropatía inflamatoria más frecuente y con mayor impacto socio-sanitario.

La fatiga es considerada como un fenómeno complejo y multidimensional, vinculada a dolor, trastorno del sueño e hipoactividad; teniendo un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes de forma global, aspecto actual que genera interés en los reumatólogos; siendo objeto de estudio durante el seguimiento de los pacientes. Aunque la fatiga es el padecimiento más prevalente en pacientes con artritis reumatoide, la causa de la fatiga aún se desconoce.

Este estudio busca evaluar el índice de severidad de fatiga según escala FACIT-F en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del Hospital Padre Billini durante el periodo julio 2021 a enero 2022.

3.2 Modalidad del proyecto

El presente estudio está diseñado bajo la modalidad de proyecto de evaluación, este detalla con precisión y claridad el plan de investigación, con el fin de evaluar el índice de severidad de fatiga según escala FACIT-F en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana.

3.3. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, retrospectivo con una muestra no probabilística a conveniencia para evaluar el índice de fatiga en pacientes con artritis reumatoide.

3.4 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo y subtipo	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.	Cuantitativa discreta	18-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años ≥71 años
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Tiempo diagnóstico de	Tiempo transcurrido desde que es diagnosticado con la enfermedad hasta la actualidad.	Cuantitativa discreta	≤ 4 años 5-9 años ≥ 10 años
FACIT – F	Escala de medición para valorar el índice de severidad de fatiga.	Cualitativa ordinal	Leve o no Fatiga Fatiga moderada Fatiga severa Fatiga extrema
Factor reumatoide	Auto anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G.	Cuantitativa continua	Valor reportado
Anti CCP	Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos.	Cuantitativa continua	Valor reportado
Eritrosedimentación globular	Medida indirecta del grado de inflamación mediante la medición de la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma.	Cuantitativa continua	Valor reportado
Proteína C reactiva	Proteína hepática de fase aguda que se eleva en inflamación.	Cuantitativa continua	Valor reportado
DAS 28	Índice de actividad de artritis reumatoide.	Cualitativa ordinal	Remisión o baja actividad: ≤3.2 Moderada actividad: 3.3 -5.1 Alta actividad: ≥5.2

Terapia farmacológica	Fármaco empleado.	antirreumático	Cualitativa nominal	FAMEsc FAMEb FAMEsd
-----------------------	-------------------	----------------	---------------------	---------------------------

3.5. Métodos y técnicas de investigación

Se calcula el índice de fatiga por escala FACIT-F utilizando el puntaje de: 40-52, 27-39, 14-26 y menor a 13 para gradación en leve o no fatiga leve, fatiga moderada, fatiga severa y fatiga extrema, respectivamente. Para el índice de actividad de artritis reumatoide se emplea DAS28, donde se consideran los siguientes valores: Remisión o baja actividad: ≤ 3.2 , Moderada actividad: 3.3 -5.1, Alta actividad: ≥ 5.2 .

3.6 Instrumentos de recolección de datos

Todos los análisis se realizaron con el programa de análisis estadístico SPSS v25. Se describirá la muestra en cuanto a la distribución de las variables mediante medidas de tendencia central. Se determinará la severidad o grado de la fatiga a través de la escala FACIT-F. Se realizará un análisis multivalente para ver el efecto de las variables secundarias sobre la severidad en el índice de fatiga.

3.7 Consideraciones éticas

La presente investigación fue ejecutada con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para la misma fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del hospital y de la coordinación de la Unidad de investigación, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Padre Billini, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificativos obtenidos del archivo del Hospital Padre Billini, los mismos fueron manejados con suma cautela e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores. Antes del inicio del ensayo, todos los pacientes fueron valorados por los investigadores en consulta.

Tras dar su consentimiento para formar parte del estudio, se completaron los cuestionarios clínicos.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/las informantes contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente pueda identificar a cada personal de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente investigación, tomada de los autores, será justificada por su llamada correspondiente.

3.8 Selección de Población y Muestra

3.8.1 Universo

Está comprendido por un total de 1,356 pacientes registrados en la base de datos del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini desde el periodo julio 2021-enero 2022.

3.8.2 Población

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini.

3.8.3 Muestra

Está compuesta por 597 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.8.4 Criterios de inclusión

- Edad \geq 18 años.
- Todo paciente con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010.
- Paciente que haya acudido a consulta médica durante el tiempo de estudio.

3.8.5 Criterios de exclusión

- Todo paciente que cumpla con criterios diagnósticos de otra enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica además de artritis reumatoide.
- Paciente con diagnóstico de fibromialgia, depresión, ansiedad, tratamiento con antidepresivos, antihistamínicos, betabloqueantes.
- Pacientes que no pertenezcan al Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini.

3.9 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos

La información fue recolectada mediante la elaboración de un cuestionario, el cual fue completado a partir de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, registrados en la base de datos del Servicio de Reumatología del HPB. Este fue aplicado a los distintos pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del Servicio de Reumatología durante el tiempo de estudio. Previo a esto se aplicó un consentimiento informado, detallando la aplicación de dicha información y en la cual se omitió datos personales del paciente que acepto. Todos los análisis se realizaron con el programa de análisis estadístico SPSS 23.

Capítulo 4: Resultados

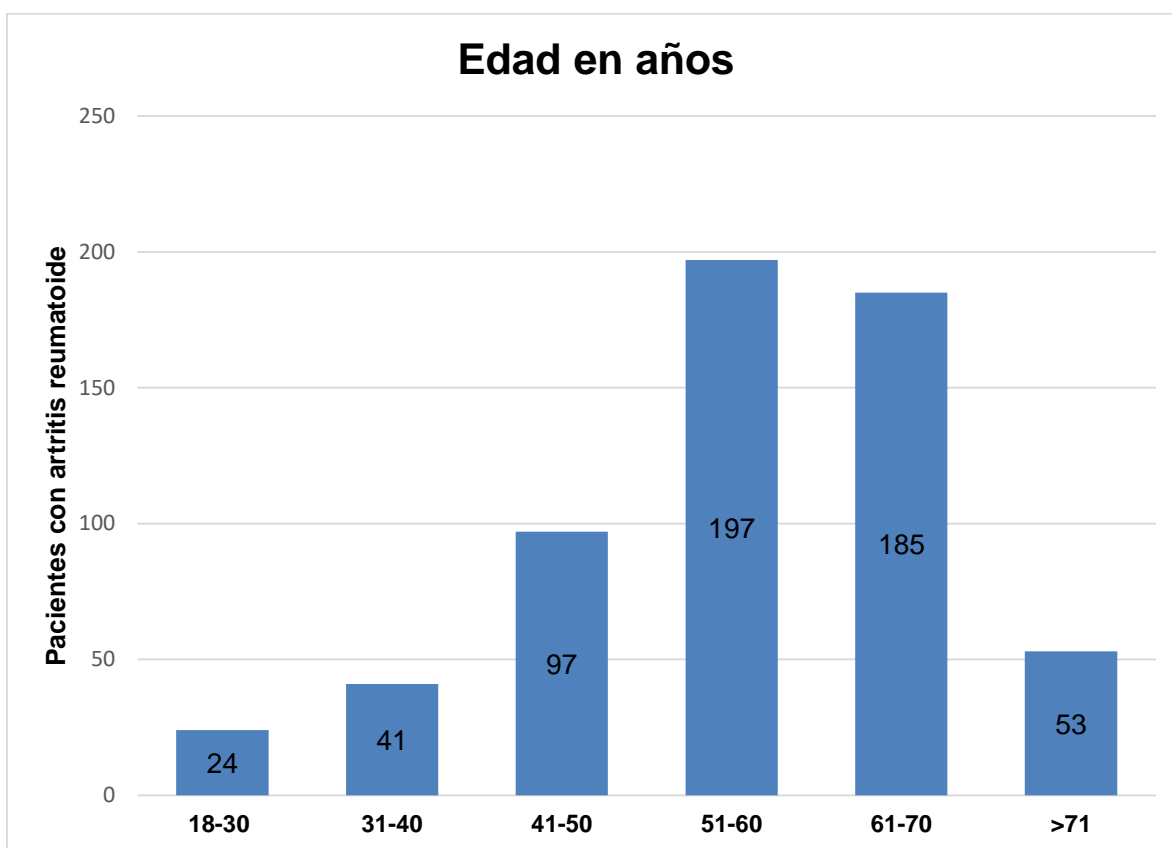


Gráfico No. 1: Frecuencia según rangos de edad de los pacientes con artritis reumatoide con algún grado de fatiga del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla I. Anexo II.

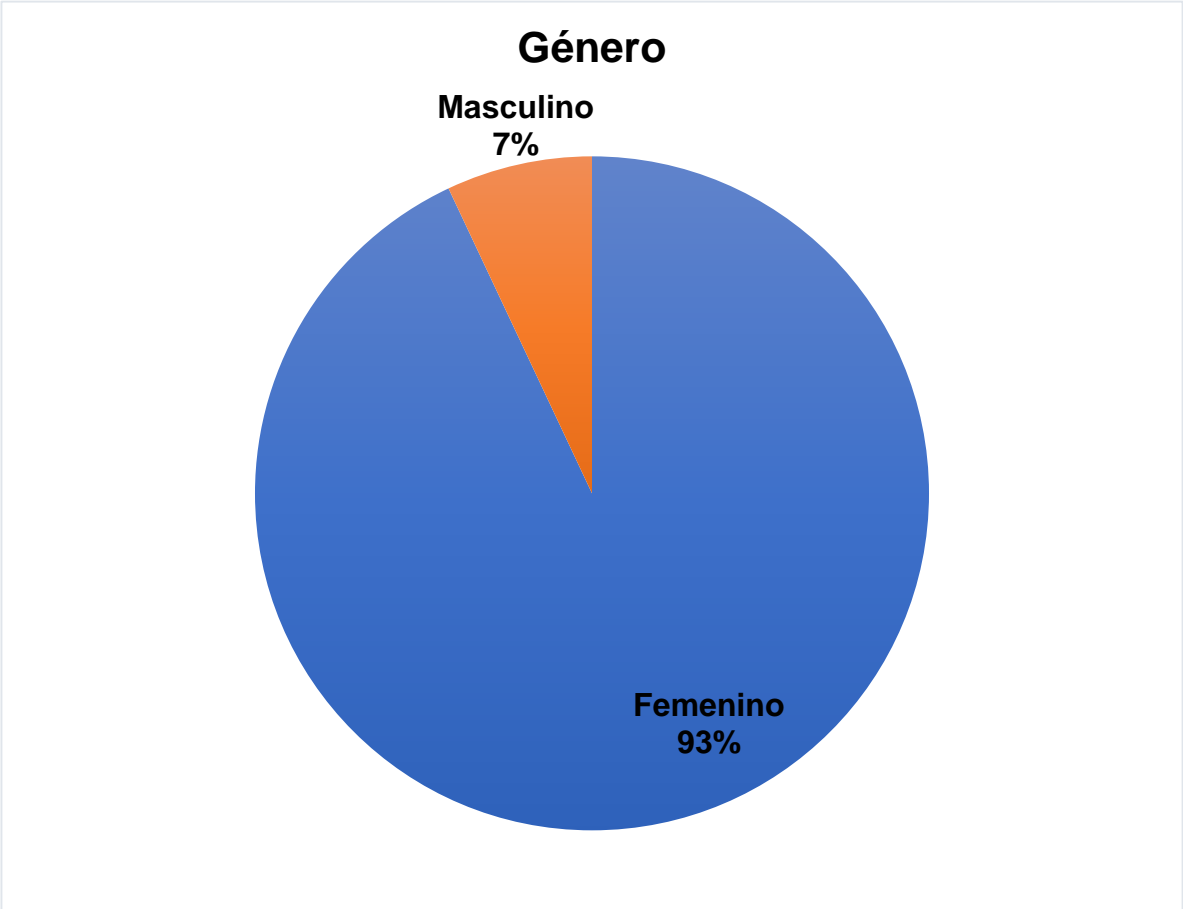


Gráfico No. 2: Porcentaje de pacientes de artritis reumatoide con algún grado de fatiga de acuerdo al género en el Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla II. Anexo II.

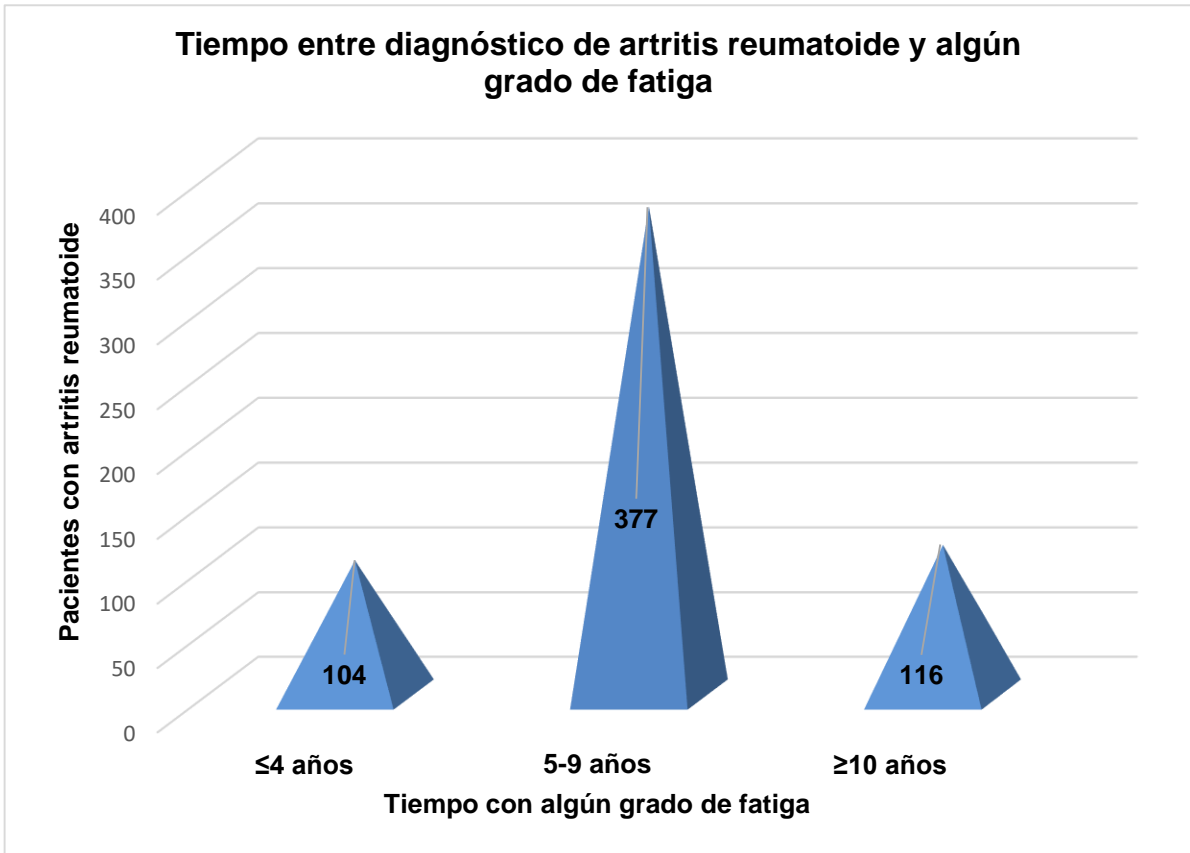


Gráfico No. 3: Tiempo promedio entre el diagnóstico de artritis reumatoide y la aparición de fatiga en el Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla III. Anexo II.

Relación tratamiento de la artritis reumatoide y fatiga

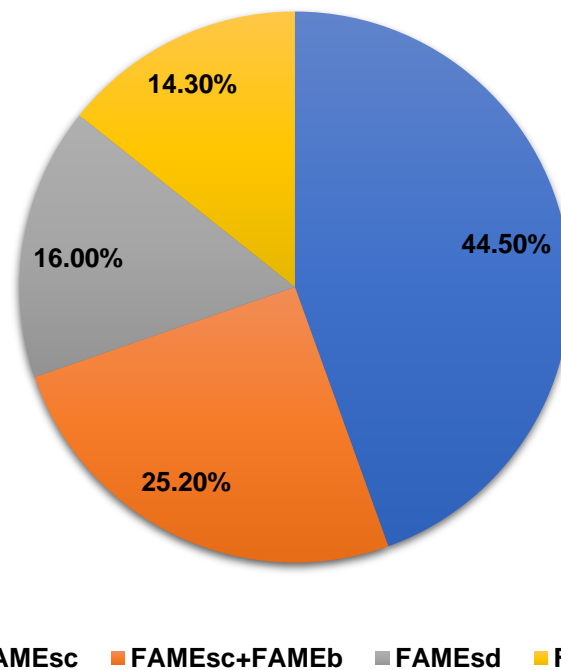


Gráfico No. 4: Relación del tratamiento de la artritis reumatoide y fatiga en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla IV. Anexo II.

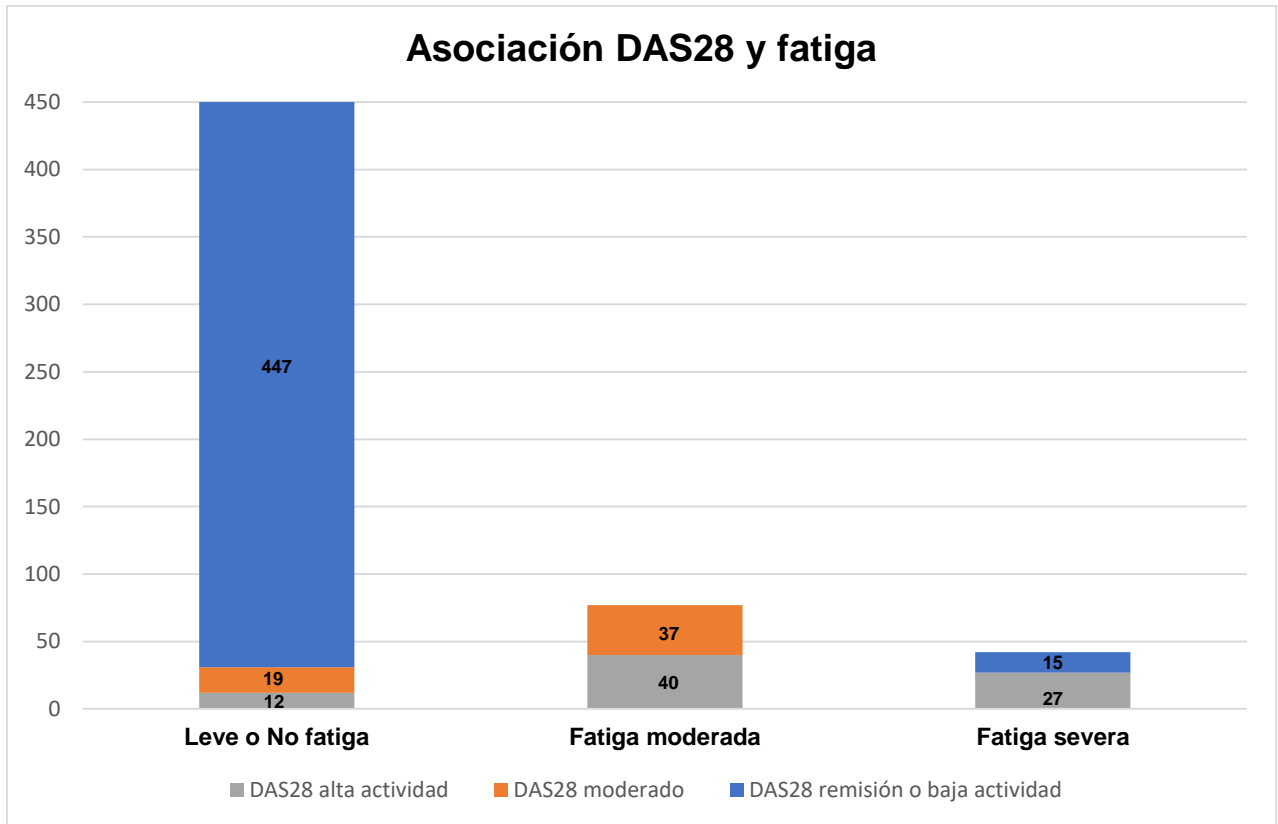


Gráfico No. 5: Asociación de actividad de la artritis reumatoide por DAS28 con la fatiga en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla V. Anexo II.

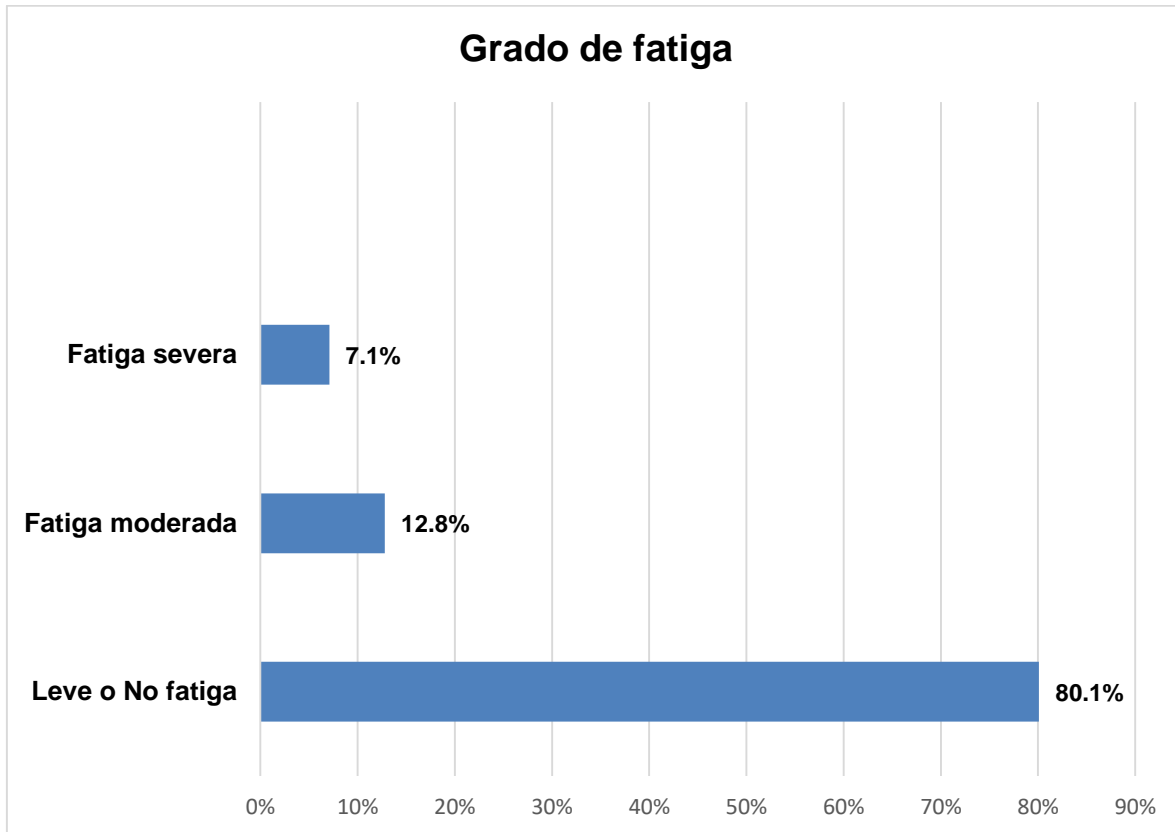


Gráfico No. 6: Grado de fatiga en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021-Enero 2022. Fuente: Tabla VI. Anexo II.

Capítulo 5: Discusión

Durante el periodo julio 2021- enero 2022 se evaluó el índice de severidad de fatiga según escala FACIT-F en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini, con el objetivo de aportar un registro en nuestro país que oriente acerca de la influencia de la fatiga en los pacientes con artritis reumatoide, considerando su impacto en la actividad de la enfermedad y manejo terapéutico de la misma.

Un estudio similar a este fue realizado por Fazaa (Túnez, 2021) quien presentó que la edad promedio que con mayor frecuencia se asoció a fatiga en pacientes con artritis reumatoide fue 49.5 ± 10 años, distinto al publicado por Hapreet (India, 2014) donde la edad promedio fue 44 ± 39.5 años, circunstancia probablemente condicionada por el tamaño pequeño de la muestra. (Se decide colocar esta referencia a pesar de la indicación de no utilizar artículos superiores a 5 años de antigüedad, esto por ser crucial para los objetivos de este estudio y además no hubo ningún otro artículo que lo contradijera o reafirmara).

Concerniente al género más frecuente afectado el femenino fue el que prevaleció, información semejante a las descripciones realizadas por Harpreet (India, 2014), Trine (Dinamarca, 2019), Hammam (Egipto, 2020), Esbensen (Dinamarca, 2020), Fazaa (Túnez, 2021).

En cuanto al tiempo promedio entre el diagnóstico de artritis reumatoide y la aparición de fatiga en este trabajo de investigación se observó en un tiempo promedio entre 5 a 9 años, reporte afín con el de Esbensen (Dinamarca, 2020) quien documentó que la fatiga aparecía antes de los 10 años, opuesto al de Hammam (Egipto, 2020) quien refiere que la fatiga se presentaba tras los primeros 10 años del diagnóstico de artritis reumatoide, esto se presume sea debido a que su población en su mayoría se encontraba en la tercera edad.

Considerando la relación entre el tratamiento de la artritis reumatoide se reportó que los pacientes con FAMEsc en monoterapia presentaron mayor frecuencia de fatiga, seguido de los que se encontraban usando FAMEsc + FAMEb, datos opuestos a

los de Esbensen (Dinamarca, 2020), describiendo mayor frecuencia de fatiga en pacientes con terapia combinada FAMEsc + FAMEb, seguido por los pacientes que estaban usando FAMEb en monoterapia, esta diferencia quizás se deba a que en Dinamarca el sistema de salud tiene mejor capacidad de acceso a la terapia biológica.

Respecto a la asociación entre la actividad de la artritis reumatoide y la fatiga, en este estudio se evidenció una asociación directamente proporcional entre ambas, resultado compartido en las conclusiones de Harpreet (India, 2014), Trine (Dinamarca, 2019), Hammam (Egipto, 2020), Esbensen (Dinamarca, 2020) y Fazaa (Túnez, 2021). Observando el grado de fatiga se pudo dilucidar que la mayoría de los pacientes presentaron fatiga moderada, reporte similar al publicado por Trine (Dinamarca, 2019).

Capítulo 6: Recomendaciones

Luego de analizar los resultados obtenidos en este estudio, sugiero las siguientes recomendaciones:

1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, ampliar la cartelera de servicios en los hospitales con consultas de Reumatología bajo la intención de captar de forma temprana los pacientes con artritis reumatoide y otras entidades clínicas afines, permitiendo un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico oportuno para mitigar la aparición de fatiga y otras secuelas.
2. Al Programa de Alto Costo, invertir esfuerzos para ampliar su arsenal terapéutico y evitar el desabastecimiento de los medicamentos que facilitan a los pacientes puesto que contribuiría a impedir interrupciones a sus terapias y mantendría la estabilidad de sus enfermedades.
3. A la Unidad de Reumatología del Hospital Padre Billini, mantener siempre el entusiasmo por el campo de la investigación sembrando en cada residente el interés de estudiar los pacientes de forma holística buscando posibles asociaciones que permitan aportar una nueva etiqueta en el esquema terapéutico con vías de reducir y mejorar las convalecencias de estos.
4. Utilizar los conceptos y resultados emitidos en este estudio como una fuente de información, como pie para ampliar investigaciones en el grupo de pacientes y así mejorar las estadísticas de establecidas hasta el momento.

Referencias

1. Alba Fériz R, Muñoz Louis R. Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 1st ed. 2021; 161 (11)
2. Wagan AA, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with Rheumatoid Arthritis (FAF-RA) study. Pak J Med Sci. 2021;37(4)
3. Esbensen BA, Stallknecht SE, Madsen ME, Hagelund L, Pilgaard T (2020) Correlations of fatigue in Danish patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis. PLoS ONE 15(8): e0237117
4. Katz, P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rep 19, 25 (2017)
5. Calculadora FACIT-F - Sanofy Genzyme. 2021 [cited 14 July 2021]. Available from: <https://calc.arthritis-il6.es/facit-f>
6. Kamissoko, A.B., Edikou, T.N.R., Barry, A., Sanda, M., Fofana, K., Irie, L.N.E., Diallo, M.L. and Oniankitan, O. (2021) Sexuality of Women with Rheumatoid Arthritis in a West African Hospital. Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, 11, 152-159
7. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in rheumatoid arthritis patients: Association with sleep quality, Mood Status, and Disease Activity. Reumatol Clin (Engl Ed). 2020 Sep-Oct;16(5 Pt 1):339-344.
8. Mueller, A. L., Payandeh, Z., Mohammadkhani, N., Mubarak, S. M. H., Zakeri, A., Alagheband Bahrami, A., Brockmueller, A., & Shakibaei, M. (2021). Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. Cells, 10(11), 3017. <https://doi.org/10.3390/cells10113017>

9. Fazaa A, Boussaa H, Ouenniche K, et al. Optimal assessment of fatigue in rheumatoid arthritis: visual analog scale versus functional assessment of chronic illness therapy – fatigue. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80:1113-1114.
10. Trine P., Hagelund L, Stallknecht SE, Jensen HH, Esbensen BA (2019) Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis – Results of a crosssectional study. *PLoS ONE* 14(6): e0218831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218831>.
11. Harpreet S., Arya, S., Talapatra, P., Lather, K., Mathur, R., Singhania, A., & Chaudhary, V. (2014). Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 20(2), 87–90. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000073>
12. InformedHealth.org [Internet]. Colonia, Alemania: Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG); 2006-. Artritis reumatoide: vivir y lidiar con la fatiga. [Actualizado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384467/>
13. David Cella, Susan Yount, Mark Sorensen, Elliot Chartash, Nishan Sengupta, James Grober. (2005). Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 32 (5) 811-819.
14. Klareskog, L.; Catrina, A. I.; Paget, S., Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009, 373, (9664), 659-72.
15. Scott, D. L.; Wolfe, F.; Huizinga, T. W., Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010, 376, (9746), 1094-108.

16. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Oct;33(5):101477
17. Alamanos, Y.; Voulgari, P. V.; Drosos, A. A., Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006, 36, (3), 182-8.
18. Alamanos, Y.; Drosos, A. A., Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005, 4, (3), 130-6.
19. Carbonell, J.; Cobo, T.; Balsa, A.; Descalzo, M. A.; Carmona, L., The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, (7), 1088-92.
20. Uhlig, T.; Kvien, T. K., Is rheumatoid arthritis disappearing? *Ann Rheum Dis* 2005, 64, (1), 7-10.
21. Mc Innes, I.B, Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(23), 2205-2219.
22. Cañete, J.D.; Celis, R.; Moll, C.; Izquierdo, E.; Marsal, S.; Sanmarti, R.; Palacin, A.; Lora, D.; de la Cruz, J.; Pablos, J.L. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(5), 751-756.
23. Jimenez-Boj, E.; Nobauer-Huhmann, I.; Hanslik-Schnabel, B.; Dorotka, R.; Wanivenhaus, A.H.; Kainberger, F.; Trattng, S.; Axmann, R.; Tsuji, W.; Hermann, S.; Smolen, J.; Schett, G. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(4), 1118-1124.

24. Van de Sande, M.G.; de Hair, M.J.; van der Leij, C.; Klarenbeek, P.L.; Bos, W.H.; Smith, M.D.; Maas, M.; de Vries, N.; van Schaardenburg, D.; Dijkmans, B.A.; Gerlag, D.M.; Tak, P.P. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70(5), 772-777.
25. Matsumoto, I.; Maccioni, M.; Lee, D.M.; Maurice, M.; Simmons, B.; Brenner, M.; Mathis, D.; Benoist, C. How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease. *Nat. Immunol.*, 2002, 3(4), 360-365.
26. Brown, A.K.; Quinn, M.A.; Karim, Z.; Conaghan, P.G.; Peterfy C.G.; Hensor, E.; Wakefield, R.J.; O'Connor, P.J.; Emery, P. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(12), 3761-3773.
27. Rantapaa-Dahlqvist, S.; de Jong, B.A.; Berglin, E.; Hallmans, G.; Wadell G.; Stenlund, H.; Sundin, U.; van Venrooij, W.J. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48(10), 2741-2749.
28. Samuels, J.; Ng, Y.S.; Coupillaud, C.; Paget, D.; Meffre, E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, 2005, 201(10), 1659-1667.
29. Mahdi, H.; Fisher, B.A.; Kallberg, H.; Plant, D.; Malmstrom, V.; Ronnelid, J.; Charles, P.; Ding, B.; Alfredsson, L.; Padyukov, L.; Symmons, D.P.; Venable, P.J.; Klareskog, L.; Lundberg, K. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.*, 2009, 41(12), 1319-1324.

30. Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, Sanmartí R, Palacin A, Celis R, Graell E, Gil-Torregrosa B, Baeten D, Pablos JL. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum* 2007; 66:720-6.
31. Hoek, R.M.; de Launay, D.; Kop, E.N.; Yilmaz-Elis, A.S.; Lin, F.; Reedquist, K.A.; Verbeek, J.S.; Medof, M.E.; Tak, P.P.; Hamann, J. Deletion of either CD55 or CD97 ameliorates arthritis in mouse models. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62(4), 1036-1042.
32. Kremer, J.M.; Westhovens, R.; Leon, M.; Di Giorgio, E.; Alten, R.; Steinfeld, S.; Russell, A.; Dougados, M.; Emery, P.; Nuamah, I.F.; Williams, G.R.; Becker, J.C.; Hagerty, D.T.; Moreland, L.W. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4IgG. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1907-15.
33. Julià A, Ávila G, Celis R, Sanmartí R, Ramírez J, Marsal S, Cañete JD. Lower peripheral helper T cell levels in synovium are associated with a better response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):196.
34. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Coddling C, Neal J, Andersson M, Rohrer S, Richards H. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: A phase III randomized, double blind, active comparator – and placebo controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1144-1153.
35. Cañete JD, Celis R, Yeremenko N, Sanmartí R, van Duivenvoorde, Ramírez J, Blijdorp I, García-Herrero CM, Pablos JL, Baeten DL. Ectopic lymphoid neogenesis is strongly associated with activation of the IL-23 pathway in rheumatoid sinovitis. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1): 173.
36. Thurlings, R.M.; Vos, K.; Wijbrandts, C.A.; Zwinderman, A.H.; Gerlag, D.M.; Tak, P.P. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(7), 917-925.

37. Alivernini S, MacDonald L, Elsmesmari A, Finlay S, Tolusso B, Gigante MR, Petricca L, Di Mario C, Bui L, Perniola S, Attar M, Gessi M, Fedele AL, Chilaka S, Somma D, Samsom SN, Filer A, McSharry C, Millar NL, Kirschner K, Nefrviani A, Lewis MJ, Pitzalis C, Clark AR, Ferracioli G, Udalova I, Buckley CD, Gremese E, McInnes IB, Otto TD, Kurowska-Storlaska M, Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2020. PMID:32601335.
38. Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature*. 2019 Jun;570(7760):246-251. DOI: 10.1038/s41586-019-1263-7. PMID: 31142839; PMCID: PMC6690841.
39. Lansbury J, Haut DD. Quantitation of the manifestations of rheumatoid arthritis. Area of joint surfaces as an index to total joint inflammation and deformity. *Am J MedSci*. 1956;232(2):150-5.
40. Lehtinen JT, Caréela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol*. 1999;26:1239-41.
41. Chang LW, Gowans JD, Granger CV, Millender LH. Entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve. A complication of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1972;15(4):350-2.
42. Winfield J, Cooke D, Brook AS, Corbett M. A prospective study of the radiological changes in the cervical spine in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(2):109-14.
43. Gerber NJ, Dixon AS Jr. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Semin Arthritis Rheum*. 3. Ed 9.;1974:323–348.

44. Rask MR. Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up. *JAMA*. 1978;239(5):435-6.
45. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983-9.
46. B.M. Nyhäll-Wåhlin, I.F. Petersson, J.A. Nilsson, L.T. Jacobsson, C. Turesson, BARFOT study group. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*., 48 (2009), pp. 416-420.
47. Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis. A relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med*. 1981;141(5):615-9.
48. Sidhu HS, Bhatnagar G, Bhogal P, Riordan R. Imaging features of the pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis: pearls and pitfalls. *J Clin Imaging Sci*. 2011;1:32.
49. Agustí C, Xaubet A, Roca J, Agustí AG, Rodriguez-Roisin R. Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: results of a two year follow up. *Thorax*. 1992;47(12):1035-40.
50. Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System. In Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, W. B. Saunders Company. 6th ed., 2001: 2199 – 2210.
51. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol*. 2007;100(3):496-502.

52. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690-7.
53. Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, et al; EMECAR Study Group. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):427-32.
54. Song SN, Iwahashi M, Tommosugi N, et al. Comparative evaluation of the effect of treatment with tocilizumab and TNF inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther,* 2013;15(5):R141.
55. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*42:545-549;1983.
56. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-92.
57. Breedveld FC, Fibbe WE, Hermans J, van der Meer JW, Cats A. Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. *Arch Intern Med.* 1987 May; 147(5): 915-20.
58. Huizinga TW, Pincus T. In the clinic. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010 Jul 6;153(1).
59. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
60. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):35-40.

61. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:737-43.
62. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of Clinical Renal Disease and Incidence of New Renal Findings in Patients with Rheumatoid Arthritis: Follow-Up of a Population-Based Study. *Clin Rheumato.* 2007;26(12):2089-2095.
63. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoidarthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(3):190-2.
64. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635.
65. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent Eur J Immunol.* 2017;42(3):259-268. doi:10.5114/ceji.2017.70968
66. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquide V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, Pascal M, Yagüe J, Cañete JD, Sanmarti R. Serum Calprotectin Versus Acute-Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jul;68(7):899-906. doi: 10.1002/acr.22795. PMID: 26841119.

67. Van den Broek T, Tesser J, Albani S. The evolution of biomarkers in rheumatoid arthritis: From clinical research to clinical care. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2008) 8(11):1773-1785.
68. Burmester G-R, Pratt AG, Scherer H, van Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. Eular, textbook on rheumatic diseases (2012) 9: 206-217.
69. Shi J, van Steenberg HW, van Nies JA, Levarht EW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Trouw LA. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 24;17():339.
70. Ben Achour, W., Bouaziz, M., Mechri, M., Zouari, B., Bahlous, A., Abdelmoula, L., Laadhar, L., Sellami, M., Sahli, H., & Cheour, E. (2018). A cross sectional study of bone and cartilage biomarkers: correlation with structural damage in rheumatoid arthritis. *The Libyan journal of medicine*, 13(1), 1512330. <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1512330>.
71. Karsdal M, Woodworth T, Henriksen K, et al. (2011) Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis - current and future applications, limitations and opportunities. Karsdal et al. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:215. <http://arthritis-research.com/content/13/2/215>.
72. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*;62(9):2569-81.
73. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011 ;63:37-42.

74. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:114-23.
75. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004 ;50:709-15.
76. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol.* 1998 ;25::2108-17.
77. Ziegler, S.; Huscher, D.; Karberg, K.; Krause, A.; Wassenberg, S.; Zink, A., Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, (10), 1803-8.
78. Carmona, L.; Cross, M.; Williams, B.; Lassere, M.; March, L., Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010, 24, (6), 733-45.
79. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, Kvien TK, Uhlig T. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):505-512.
80. Meune, C.; Touze, E.; Trinquart, L.; Allanore, Y., Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review

and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, (10), 1309-13.

81. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1128-43.
82. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):702-10.
83. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2958-67.
84. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:685-699.
85. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G et al., Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of asystematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016 ;75(1):16-22.
86. Tornero Molina J, Ballina Garcia FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, Lopez Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11:3-8.

87. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):731-742.
88. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):282-7.
89. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2020;16(3):222-228.
90. Yamaoka K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):577-588.
91. Choy EHS, Miceli-Richard C, González-Gay MA, Sinigaglia L, Schlichting D, Meszaros G et al.. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):694-704.
92. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13-25.
93. Reddy V, Cohen S. JAK Inhibitors: What Is New? *Curr Rheumatol Rep*. 2020 ;22(9):50.
94. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):247-261.
95. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015; 11: 279-94.

96. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602.
97. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1051–65.
98. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997;337(3):141–7.
99. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37.
100. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1129–35.
101. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210–21.
102. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid

arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319–29.

103. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, DarabiMonadi S, Akhlaghdoust M et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2019(11):2977-2994.

104. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 ;15:319-326.

105. Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Bastida C, Soy D. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10(6):447-464.

106. Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018;78(9):929-940.

Cronograma

Variables	Tiempo: 2021-2022
Redacción del título	Julio 2021
Revisión bibliográfica	Julio 2021
Esquema del ante proyecto	Octubre 2021
Objetivos de la investigación	Julio 2021
Justificación	Julio 2021
Elaboración del marco teórico	Diciembre 2021
Elaboración del instrumento	Julio 2021
Recolección de datos	Julio 2021- enero 2022
Procesamiento y análisis de datos	Julio 2023
Redacción del trabajo final	Julio 2023
Presentación definitiva	Agosto 2022
Encuadernación	Agosto 2022

Presupuesto

Actividades	Descripciones	Costo RD\$
Impresión de anteproyecto	Imprimir anteproyecto con fin de aprobación	\$ 2,300
Transporte	Gasolina	\$ 7,000
Impresión de cuestionario	Imprimir instrumento con fin de recolección de datos	\$ 1,000
Impresión de trabajo final	Imprimir tesis y empastar	\$ 9,000
Material gastable	Papel bond, calculadora, resaltadores, lapiceros	\$ 3,000
Total		\$ 22,300

APENDICE

ANEXO 1: Instrumento de recolección de datos

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A continuación, se detallan los datos a obtener durante el estudio, en el cual el paciente estará orientado en la toma de sus datos de forma voluntaria, donde los datos generales se mantendrán en el anonimato. Se explica que no obtendrá beneficio o represalia alguna. Este formulario será aplicado para recolección de datos del siguiente estudio:

Índice de severidad de fatiga según escala FACIT-F en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. Julio 2021 – enero 2022.

1. Número de expediente:

2. Edad en años:

a) 18-30 b) 31-40 c) 41-50 d) 51-60 e) 61-70 f) >71

3. Género:

4. Tiempo de diagnóstico de artritis reumatoide:

5. Resultado de laboratorio:

- Factor reumatoide cuantitativo:
- Anti CCP:
- Proteína C Reactiva cuantitativa actual:
- Eritrosedimentación actual:

6. Terapia reumatológica medicamentosa actual:

FAME sintético___ FAME biológico___ FAME sintético dirigido___

7. Actividad de la enfermedad por DAS28:

a) Remisión o baja actividad c) Moderada actividad d) Alta actividad

8. Puntuación escala FACIT-F:

La presente investigación será ejecutada con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para la misma serán sometidos a la revisión de los Comité de Ética correspondientes.

El estudio implicará el manejo de datos identificativos obtenidos del archivo del Hospital Padre Billini, los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Escala FACIT de fatiga (Versión 4)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. Marque una sola respuesta por línea para indicar lo que corresponde a los últimos 7 días.

	NADA	UN POCO	ALGO	MUCHO	MUCHISIMO
Me siento agotado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Siento debilidad en todo el cuerpo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Me siento decaído(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Me siento cansado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Tengo dificultad para <u>comenzar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Tengo dificultad para <u>terminar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Tengo energía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Soy capaz de hacer mis actividades habituales (trabajar, ir a la escuela, hacer las compras)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Necesito dormir durante el día	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estoy demasiado cansado(a) para comer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Necesito ayuda para hacer mis actividades habituales	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estoy frustrado(a) porque estoy demasiado cansado(a) para hacer las cosas que quiero hacer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tengo que limitar mis actividades sociales debido al cansancio	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO 2: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes

Tabla I. Gráfico No.1.

Rango según edad				
Edad en años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
18-30	24	4.0	4.0	4.0
31-40	41	6.9	6.9	10.9
41-50	97	16.3	16.3	27.2
51-60	197	32.9	32.9	60.1
61-70	185	30.9	30.9	91.0
>70	53	9.0	9.0	100.0
Total	597	100.0	100.0	

Tabla II. Gráfico No.2.

Porcentaje según el género				
Género	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Masculino	42	93.0	93.0	93.0
Femenino	555	7.0	7.0	100.0
Total	597	100.0	100.0	

Tabla III. Gráfico No.3.

Tiempo entre diagnóstico de artritis reumatoide y fatiga				
Años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido ≤ 4	104	17.4	17.4	17.4
5-9	377	63.2	63.2	80.6
≥ 10	116	19.4	19.4	100.0
Total	597	100.0	100.0	

Tabla IV. Gráfico No.4.

Relación tratamiento de la artritis reumatoide y fatiga

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido FAMEsc	53	44.5	44.5	44.5
FAMEb	17	14.3	14.3	58.8
FAMEsd	19	16.0	16.0	74.8
FAMEsc + FAMEb	30	25.2	25.2	100.0
Total	119	100.0	100.0	

Tabla V. Gráfico No.5.

Asociación DAS28 y fatiga

	DAS28 remisión o baja actividad Frecuencia (%)	DAS28 moderado Frecuencia (%)	DAS28 alta actividad Frecuencia (%)	Total
Válido Leve o No fatiga	447 (74.9%)	19 (3.2%)	12 (2.0%)	478 (80.1%)
Fatiga moderada	0	37 (6.2%)	40 (6.7%)	77 (12.9%)
Fatiga severa	15 (2.5%)	0	27 (4.5%)	42 (7.0%)
Fatiga extrema	0	0	0	0
Total	462 (77.4%)	56 (9.4%)	79 (13.2%)	597 (100.0%)

Tabla VI. Gráfico No.6.

Grado de fatiga en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide

Grado de fatiga	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Leve o No fatiga	478	80.1	80.1	80.1
Moderada	77	12.8	12.8	92.9
Severa	42	7.1	7.1	100.0
Extrema	0	0	0	100.0
Total	597	100.0	100.0	

ANEXO 3: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes
República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hoja de Evaluación Final

SUSTENTANTE

Dr. Rodamin Ambiorix Álvarez Santana

ASESORES

Dr. Ángel Salvador Campusano
Metodológico

Dr. Roberto Muñoz Louis
Científico

Dra. Carmen Mateo Boyer
Jefe de Enseñanza e Investigación Clínica

Dra. Ingrit Mercedes
Jurado/Lector

Dra. Lory Concepción
Jurado/Lector

Dra. Teresandris Polanco Mora
Jurado/Lector

Dra. Ismely Paulino
Jurado/Lector

Dr. Edral Rodríguez
Jurado/Lector

AUTORIDADES ESCUELA DE MEDICINA

Dr. Marcos Núñez
Decano

Dr. Cosme Rafael Nazario Lora
Coordinador Residencias Médicas

Calificación: _____ **Fecha:** _____