



10  
11227

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA REMISION  
EN ARTRITIS REUMATOIDE. EVALUACION DE UNA  
COHORTE DEL HOSPITAL CENTRAL SUR. PEMEX PICACHO.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DRA. ANA C. BERNI BETANCOURT

TUTOR: DR. C. ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR: DR. LUCIO VENTURA RIOS

SEPTIEMBRE 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Diaz*

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA**  
Director  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

*[Signature]*

**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

*[Signature]*

*[Signature]*

**DR. ALEJANDRO ARCE SALINAS**  
Jefe de Servicio de Medicina Interna  
Tutor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

*[Signature]*

**DR. LUCIO VENTURA RIOS**  
Asesor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de este mi trabajo profesional.

NOMBRE: Ángela C. Bevilacqua

FECHA: 29/sep/03

FIRMA: *[Signature]*



*El miedo es una camisa de fuerza.  
Strike one.*

*Aquí se acaba el mar y empieza la tierra...  
José Saramago.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al faro de mi navegación: el plasma universal.**

**A mis padres y hermanos por acompañarme y disfrutar conmigo cada estación del viaje.**

**A mis amigos residentes por enriquecer cada día con sus risas y lamentos. Ustedes son el motor de esta historia.**

**A mis profesores por encaminarme con infinita dedicación y paciencia hacia el cumplimiento de mis objetivos como médico especialista. Un especial reconocimiento al Dr. Muro, Dr. Delgado y Dr. Freddy.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## I N D I C E.

1. INTRODUCCION .....	6
1.1 Generalidades.....	6
1.2 Fundamentos inmunológicos de la artritis reumatoide .....	8
2. CRITERIOS DE REMISION .....	10
2.1 Factores relacionados con la remisión .....	11
3. OBJETIVO DEL ESTUDIO .....	13
4. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	13
4.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	13
4.2 Método .....	13
4.3 Análisis estadístico .....	14
5. DEFINICIONES .....	15
5.1 Artritis reumatoide .....	15
5.2 Remisión .....	15
5.3 Clase funcional .....	15
6. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS .....	16
7. IMPLICACIONES ETICAS .....	16
8. RESULTADOS .....	16
9. DISCUSIÓN .....	18
10. CONCLUSIONES .....	19
11. BIBLIOGRAFÍA .....	20
12. TABLAS Y GRAFICAS .....	22

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad con alto costo económico y social, ya que afecta a un porcentaje sustancial de la población activa. El carácter crónico de este padecimiento ensombrece el pronóstico en términos de supervivencia, limitación funcional y calidad de vida. A pesar de los numerosos ensayos clínicos, aún no es posible establecer los factores específicos para predecir el curso de la enfermedad, sin embargo, el empleo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), desde etapas tempranas, ha permitido limitar el daño articular, conservar la capacidad funcional y establecer períodos de remisión.

### 1.1 GENERALIDADES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica caracterizada por destrucción articular que afecta aproximadamente del 0.03 al 1.5% de la población mundial. La mayor incidencia ocurre entre los 35 a 45 y un pico tardío después de los 65 años. Existe predisposición inmunogenética para el desarrollo de la enfermedad mediante moléculas de superficie del complejo de histocompatibilidad mayor tipo II (MHC), las cuales son las responsables de iniciar la respuesta celular a través de la diferenciación de linfocitos B para la producción de anticuerpos. Los estudios epidemiológicos muestran un incremento de 3 a 5 veces en el riesgo de padecer AR en aquellos portadores de HLA-DR4. Las primeras reacciones inmunológicas consisten en daño microvascular y acumulación de células inflamatorias como diversas citoquinas y TNF- $\alpha$ . Estos mediadores promueven la proliferación de células sinoviales y liberación de radicales libres de oxígeno. La respuesta inflamatoria crónica culminará en edema, dolor y rigidez articular.

Las características clínicas comprenden inflamación de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en más del 85% de los pacientes, con distribución generalmente simétrica. Otras localizaciones son rodillas, tobillos, hombro, cadera y articulación acromioclavicular. La fatiga se presenta en el 40% de los casos, puede asociarse a síntomas inespecíficos como pérdida de peso y fiebre. Tal como se menciona previamente, la artritis reumatoide es una enfermedad multisistémica,

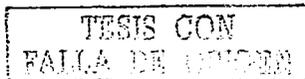
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

sus principales manifestaciones extra articulares son: nódulos reumatoides, vasculitis, neuropatía sensitiva y motora, derrame pleural y pericárdico, transaminasemia y alteraciones oftálmicas (queratoconjuntivitis sicca, escleromalacia). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia normocítica, trombocitosis, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. El factor reumatoide (IgM) ocurre en el 90% de los pacientes, sin embargo, puede no detectarse incluso meses o años después del inicio de la inflamación articular. El factor reumatoide no es específico ni sensible para el diagnóstico de la artritis reumatoide ya que puede encontrarse en otros padecimientos como endocarditis infecciosa, trastornos linfoproliferativos, tuberculosis, neoplasias y otras enfermedades del tejido conectivo. Por otro lado, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son importantes marcadores de actividad de la enfermedad. En el análisis del líquido sinovial generalmente se observan más de 10 000 leucocitos con predominio de PMN. Los cambios radiológicos al inicio de la enfermedad son inflamación de tejidos blandos, mientras que en etapas tardías se presenta la osteopenia periarticular, erosiones, subluxaciones, destrucción articular y anquilosis fibrosa.

Para establecer el diagnóstico de artritis reumatoide, en 1987 la Asociación Americana de Reumatología (ARA) estableció una serie de criterios de clasificación que comprenden:

1. Rigidez matutina mayor de una hora.
2. Artritis de más de tres articulaciones.
3. Artritis de las manos.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoides.
6. Factor reumatoide en suero.
7. Cambios radiográficos característicos de AR.

La historia natural de la artritis reumatoide es variable. Más de la mitad de los casos cursan con evolución insidiosa y desarrollan artritis en semanas o meses. Una vez establecida la enfermedad el curso puede ser remitente-recurrente, las consecuencias finales son la limitación funcional, deformidad y destrucción articular. El tratamiento de la AR tiene como objetivo, aliviar la inflamación, mantener la función articular y establecer la remisión. Con el uso de los fármacos antirreumáticos modificadores de



la enfermedad (FARME) ha mejorado la expectativa de vida durante los últimos años. Inicialmente estos fármacos se emplearon en forma secuencial, sin embargo se ha demostrado mayor efectividad con el uso de combinaciones. Los principales FARME son metotrexato, hidroclicloroquina, penicilamina, sulfasalazina, azatioprina, sales de oro, leflunomida y ciclofosfamida. El uso de agentes biológicos como inhibidores de TNF- $\alpha$  son un tratamiento adyuvante de utilidad en casos de enfermedad severa. La sobrevida en hombres y mujeres disminuye en promedio 7.5 y 3.5 años respectivamente. La mortalidad llega a ser hasta de 30% y se asocia con la edad, la severidad de la enfermedad y patologías asociadas principalmente cardiovascular, hepática y renal.

## 1.2. FUNDAMENTOS INMUNOLÓGICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide ocasiona importante detrimento la calidad de vida, ya que la mayoría de los pacientes desarrollan daño articular o erosiones durante los primeros 2 años de la enfermedad, lo cual limita considerablemente su capacidad funcional. En algunos casos pueden presentarse periodos de remisión espontánea, mientras que en otros la evolución se orienta hacia la inflamación crónica y destrucción articular. (1) La eficacia del tratamiento, así como el surgimiento de nuevos blancos terapéuticos, es directamente proporcional al conocimiento, cada vez más amplio, de los eventos moleculares involucrados en la artritis reumatoide.

Durante las últimas décadas los investigadores han dirigido su atención al estudio de los mecanismos de producción y activación de factores relacionados a la inflamación crónica que culmina en la destrucción articular. Los primeros indicios del incremento en la reactividad inmunológica se establecieron en 1948 con la determinación del factor reumatoide en el suero de pacientes con artritis reumatoide (2) De esta observación surge la hipótesis de una enfermedad autoinmune, sin embargo, la producción de factor reumatoide en individuos sanos o aquellos con otras enfermedades inflamatorias crónicas, indica que la sola presencia de autoanticuerpos es insuficiente para explicar la patogénesis de la artritis reumatoide.

En 1976, Stastny demostró la proliferación de linfocitos T en pacientes con artritis reumatoide. (3) Los estudios en modelos animales muestran que el desarrollo de sinovitis y artritis inducida por colágena son dependientes de células T. A partir de 1980 se da a conocer la producción de citocinas en forma autócrina y parácrina en el líquido sinovial. Una de las observaciones más importantes es que las

TESIS CON  
FALLA DE CUBREN

citocinas derivadas de linfocitos T (IL-2, INF- $\gamma$ ) se encuentran en bajas concentraciones, mientras que las citocinas de macrófagos y fibroblastos (IL-1, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$ , GM-CSF) predominan en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. (4) Los sinoviocitos similares a macrófagos y fibroblastos producen factores que mantienen la inflamación y activación celular en el medio local, tales factores son metaloproteinasas, prostaglandinas, óxido nítrico, moléculas de adhesión derivadas de endotelio con sus respectivos receptores. El desequilibrio entre las reacciones pro y antiinflamatorias da lugar a la presentación clínica de inflamación poliarticular de la artritis reumatoide.

Por otro lado, existen moléculas que regulan la resorción ósea mediada por osteoclastos, entre ellas se encuentra el ligando para el receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL), que se expresa en células T y sinoviocitos. Su función principal es la activación de genes de sustancias proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6, óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa 2, así como la activación y maduración de osteoclastos. (5) El factor activador de proteína 1 (AP-1) es también un regulador de la expresión de TNF- $\alpha$  y metaloproteinasas, cuya actividad en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide es mayor en comparación de la osteoartritis.

Finalmente, a través de modelos experimentales y estudios clínicos, se ha demostrado la asociación entre HLA-DR (DR4, DR14 Y DR1) con la incidencia de artritis reumatoide. La susceptibilidad al epítopo glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA) influye directamente en la severidad de la enfermedad y riesgo de manifestaciones extraarticulares. (6)

En las condiciones inmunogenéticas adecuadas los linfocitos pueden acumularse en el tejido sinovial inflamado. Bajo estas circunstancias, la pérdida de la tolerancia inmunológica relacionada al HLA-DR o al repertorio de células T puede contribuir a la autoreactividad ante nuevos antígenos articulares. La enfermedad prolongada finalmente evoluciona hacia una fase de destrucción ósea. (7) Con base en el mayor conocimiento de los sustratos moleculares de la artritis reumatoide, se han determinado blancos terapéuticos más específicos que permiten lograr la remisión en etapas tempranas. Numerosos estudios clínicos muestran la importancia del tratamiento temprano con FARME y agentes biológicos como los inhibidores de TNF- $\alpha$  para lograr la remisión o en su caso evitar la progresión del daño articular. (8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. CRITERIOS DE REMISION.

Mediante el estudio y análisis del curso de la artritis reumatoide se han establecido criterios de remisión los cuales pueden evaluarse en un punto determinado de tiempo o durante periodos largos. La remisión espontánea se define como mejoría en la sintomatología y determinantes de laboratorio sin el uso de fármacos. Felson, en un grupo de pacientes estudiados de 1983 a 1986, encuentra al menos nueve definiciones distintas de mejoría en 12 estudios clínicos. (9) En 1981, Pinals presenta una propuesta de criterios de remisión de la artritis reumatoide inducida por medicamentos, la cual se basa en criterios clínicos y paraclínicos, de manera que semeje una remisión espontánea (10) Los parámetros medidos incluyen rigidez matutina, dolor, inflamación e hipersensibilidad articular y velocidad de sedimentación globular. El análisis estadístico muestra una sensibilidad de 72% para la remisión clínica y especificidad de 100% para discriminar a los pacientes con artritis reumatoide activa. Los criterios para la remisión clínica de la artritis reumatoide validados actualmente por el *American College of Rheumatology* son los siguientes:

- Rigidez matutina no mayor de 15 minutos
- Sin fatiga
- Sin historia de dolor articular
- Sin inflamación articular
- Sin edema de tejidos blandos o tendones
- Velocidad de sedimentación globular menor de 30 mm/h en mujeres y 20 mm/h en hombres o su equivalente de acuerdo a las mediciones del Hospital.

En 1995, Felson (11) presenta la definición preliminar de mejoría en la artritis reumatoide según el *American College of Rheumatology* (ACR-20) la cual incluye los siguientes parámetros:

- Mejoría del 20% de la cuenta de articulaciones dolorosas.
- Mejoría del 20% de la cuenta de articulaciones inflamadas.
- Mejoría del 20% en: evaluación del dolor por el paciente, evaluación global por el paciente, evaluación global por el médico, autoevaluación de la incapacidad funcional y disminución de reactantes de fase aguda (VSG, PCR).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La remisión parcial se establece en función de la disminución en la actividad de la enfermedad. Para la medición de la actividad de la enfermedad se emplea una escala visual análoga horizontal (100 mm) en la que paciente y médico califican el grado de actividad. Para cada una de las variables existen recomendaciones específicas, validadas y sensibles para su evaluación. Los En 1993 la Liga Europea de Artritis Reumatoide (EULAR) propone una serie de criterios basados en cambios significativos en cuanto actividad de la enfermedad con relación al punto de partida, así como el nivel de actividad alcanzado con el seguimiento (12) Los estudios realizados en la Comunidad Europea mediante la aplicación de EULAR demuestran una asociación significativa entre el dolor articular y la capacidad funcional.

Finalmente, se ha informado en la literatura que la prevalencia de remisión en artritis reumatoide, según los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) varía entre 16% a los 2 años y 3% a los 7 años. (13) En estudios transversales de distintas cohortes, la tasa de remisión varía desde 7 a 32% después de seis años. (14,15) Las diferencias en estos porcentajes son secundarias a la selección de pacientes y a los diversos métodos empleados a lo largo del tiempo para definir remisión

## 2.1 FACTORES RELACIONADOS CON LA REMISION.

Una vez establecida la definición de remisión, los clínicos se han dado a la tarea de establecer los factores clínicos, sociodemográficos y bioquímicos que pueden determinar el curso de la enfermedad. En la práctica diaria representa un gran reto identificar al momento del diagnóstico aquellos pacientes con factores de riesgo para un curso grave de inflamación articular. Las características clínicas basales que pueden predecir enfermedad severa son el sexo femenino, el número de articulaciones inflamadas y la afección a extremidades superiores e inferiores; mientras que el sexo masculino, factor reumatoide negativo y una cuenta baja de articulaciones inflamadas se asocian con enfermedad menos agresiva. (16-18) Algunos marcadores como el factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y susceptibilidad relacionada al HLA-DR, se asocian a casos de enfermedad persistente. (19) Existen numerosos ensayos clínicos aleatorios en donde se establece que el inicio temprano del tratamiento con FARME previene el daño articular crónico e induce la remisión clínica en la mayor parte de los casos. (20)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Otros parámetros útiles que permiten predecir el curso de la enfermedad son las escalas de actividad de la enfermedad, la presencia de nódulos reumatoides, el tiempo de inicio de los síntomas, daño radiológico y clase funcional. (19) Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos carecen de la suficiente especificidad para validar cada uno de estos factores pronósticos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

- Determinar la frecuencia de la remisión en artritis reumatoide de una cohorte de pacientes tratados en el Servicio de Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.
- Determinar los factores sociodemográficos, clínicos o bioquímicos asociados a los eventos de remisión.
- Evaluar si existe relación entre los esquemas de tratamiento y la frecuencia de períodos de remisión.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, basado en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

#### PACIENTES.

##### *Criterios de inclusión:*

- Adultos mayores de 16 años que cumplieran los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (antes *Arthritis Rheumatism Association*).
- Expediente clínico completo y accesible.

##### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con enfermedades que modificaran el curso de la AR como neoplasias sólidas o hematológicas, infecciones crónicas (VIH, tuberculosis, hepatitis viral).

##### *Criterios de eliminación:*

- Pacientes con enfermedad activa que no acudieran a consulta en un período mayor a seis meses.
- Aquellos con información incompleta o expediente no disponible.

#### MÉTODO.

La selección de pacientes se realizó a partir de las listas de consulta externa del Servicio de Reumatología, en los casos seleccionados se revisó el expediente clínico para obtener los siguientes datos:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 1) Demográficos: edad, sexo, enfermedades de importancia asociadas.
- 2) Acerca del inicio de la enfermedad: tiempo de evolución de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico, número de articulaciones inflamadas, manifestaciones extra-articulares, clase funcional, parámetros bioquímicos iniciales como proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide, hemoglobina, hematocrito, plaquetas y velocidad de sedimentación globular.
- 3) Inicio de tratamiento: fecha de inicio, esquemas empleados (FARME, esteroide, tratamientos biológicos), dosis máxima, efectos adversos, combinación con otros fármacos como AINE.
- 4) Episodios de remisión: fecha de inicio y duración, FARME con que se obtuvo remisión, número de remisiones, factores asociados a la reactivación.
- 5) Del curso de la enfermedad: clase funcional, deformidades articulares, parámetros bioquímicos.

Durante la primera evaluación (momento del diagnóstico) se determinaron las variables a medir de acuerdo a lo establecido en la literatura: clase funcional de la enfermedad con base a la clasificación del ACR, número de articulaciones inflamadas tomando en cuenta 28 articulaciones, parámetros bioquímicos iniciales como proteína C reactiva (PCR); factor reumatoide clase IgM determinado por nefelometría cinética y expresado en UI, velocidad de sedimentación globular (VSG) de acuerdo a Westergren.

En cada caso se realizó seguimiento desde la fecha de diagnóstico hasta marzo del 2003, con evaluaciones a los 12 meses, 2, 4 y 6 años, con determinación de las variables descritas previamente.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó una evaluación descriptiva de las variables con medidas de dispersión y de tendencia central. Los episodios de remisión se evaluaron por períodos de 2 años, de acuerdo con el número de pacientes que cumplieran el período determinado de seguimiento (0 a 2 años, 2 a 4 y 4 a 6 años) La prevalencia de la remisión se cuantificó como número de episodio por pacientes/año. En los casos que presentaron remisión por cada uno de estos períodos de tiempo, se compararon las variables estudiadas con los casos que no hubieran presentado remisión con estadística  $\chi^2$  o prueba t (de acuerdo a distribución y tipo de variables)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DEFINICIONES.

**ARTRITIS REUMATOIDE:** Criterios de la clasificación de AR. (1987 ACR)

- Rigidez matutina
- Artritis de tres o más articulaciones
- Artritis de articulaciones de las manos
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoides
- Factor reumatoide en suero
- Cambios radiográficos

**REMISIÓN:** Criterios de remisión en artritis reumatoide de acuerdo al ACR (cinco o más por lo menos en 2 meses consecutivos)

- Rigidez matutina menor de 15 minutos
- No fatiga
- No dolor articular
- No inflamación articular
- No edema de tejidos blandos periarticulares o tendones
- Velocidad de sedimentación globular < 30 mm en mujeres , < 20 mm en hombre.

**CLASE FUNCIONAL:** Criterios revisados del American College of Rheumatology para el estado funcional en artritis reumatoide (1991)

- CLASE I: capacidad funcional completa para realizar actividades cotidianas.
- CLASE II: capacidad para realizar actividades profesionales y de aseo personal, limitación en actividades de entrenamiento.
- CLASE III: capacidad para realizar actividades personales, limitación para actividades profesionales y de entrenamiento.

CLASE IV: capacidad limitada para realizar actividades profesionales, personales y de entretenimiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:** se utilizaron los expedientes clínicos de pacientes que acuden al servicio de Reumatología.

**IMPLICACIONES ÉTICAS:** es un estudio retrospectivo, descriptivo por lo que no fue necesario proporcionar consentimiento informado a los pacientes participantes.

### RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 73 pacientes, 20 hombres (27.4%) y 53 mujeres (72.6%), cuya edad promedio al momento del diagnóstico fue de  $53 \pm 13$  años. El 75% de los casos tuvo factor reumatoide positivo y 25% negativo. Las características demográficas, clínicas y de laboratorio se muestran en la tabla 1. Ocho pacientes se encontraron en clase funcional I al inicio de la enfermedad; 53 en clase funcional II y 12 en clase funcional III. Todos los pacientes recibieron FARME, con un solo fármaco o en combinaciones, al momento del diagnóstico de AR. La mayoría de ellos recibieron también antiinflamatorios no esteroideos para mejor control de la sintomatología. Veintitrés pacientes recibieron esteroides previo al inicio de FARME. Los esquemas terapéuticos más empleados para lograr la remisión fueron: metotrexate 39.7%, metotrexate-cloroquina 12.3%, metotrexate-azaloprina 6.8% y cloroquina 6.8%. (Gráfica 1) En 41 casos se empleó un solo fármaco; 31 pacientes recibieron 2 drogas y un paciente recibió esquema triple. Cinco pacientes recibieron terapia biológica con inhibidor de TNF- $\alpha$  en combinación con metotrexate.

Para evaluar el curso de la enfermedad y la prevalencia de remisión se dio seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta marzo del 2003, con evaluaciones cada 2 años. Cuarenta y dos pacientes (57%) lograron la remisión en los primeros 11 meses; 42 casos (57.7%) se encontraron en remisión a los 2 años; 41% a los 4 años; 24.7% a los 6 años. (Gráfica 2) Veintitrés pacientes tuvieron un tiempo de evolución mayor de 6 años, durante la última evaluación (marzo 2003), 12 de ellos estuvieron en remisión. En la figura 1 se ilustra el comportamiento remitente-recurrente de la enfermedad en los períodos de evaluación. El 49.3% de los casos cursó con una sola remisión a lo largo de su enfermedad, con una duración promedio de  $20 \pm 17$  meses; 28.8% dos remisiones, cuya duración fue de  $16.5 \pm 20.4$  meses; 12.3% con tres períodos de remisión de  $10 \pm 9$  meses y 6.8% una cuarta remisión con duración de  $14.4 \pm 9.1$  meses. El tiempo acumulado en remisión durante el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

seguimiento fue de  $30 \pm 26$  meses. La prevalencia de la remisión durante el primer año del diagnóstico fue de 57%; al segundo año de 45% y de 60% después de los 4 años. Del grupo que remitió durante el primer año: 28 pacientes (66%) tuvieron FR positivo; el número de articulaciones inflamadas al inicio fue  $12.8 \pm 3.1$ ; la cuantificación de VSG de  $42.5 \pm 9.6$  mm; niveles de Hb  $13.4 \pm 1.9$  g/dL; sin embargo ninguna de estas variables fue estadísticamente significativa con relación a la remisión. Por otro lado, el tiempo entre el inicio de FARME y el momento de la remisión, fue mayor en quienes se mantuvieron con actividad durante esta primera evaluación. ( $28.1 \pm 20.39$  vs  $11.71 \pm 17.82$  meses,  $p < 0.001$ ). En la evaluación a los 2 años, se encontraron 32 pacientes en remisión con FR positivo y 10 con FR negativo. (Gráfica 3) Los casos con actividad tuvieron mayores niveles séricos de VSG al inicio (Tabla 2) en comparación con quienes remitieron. ( $47.21 \pm 13.2$  mm vs  $40.9 \pm 10.3$  mm,  $p = 0.027$ ). El tiempo promedio entre el inicio del FARME y la remisión fue de  $14.29 \pm 15.3$  meses, en comparación con  $25.79 \pm 25.42$  meses de quienes se mantuvieron activos, como se muestra en la gráfica 4. ( $p = 0.020$ ) No se encontró relación entre edad, títulos de FR y número de articulaciones inflamadas al inicio. En las evaluaciones a los 4 y 6 años, los pacientes con actividad tuvieron mayor cuenta articular y niveles de VSG al inicio, sin ser estadísticamente significativos. No se encontró relación de las variables con los eventos de remisión. En general, los pacientes con FR positivo tuvieron mayor número de remisiones en comparación con FR negativo ( $p < 0.001$ ), así como mayor duración de dichos intervalos ( $35 \pm 27$  vs.  $18 \pm 13$  respectivamente,  $p = 0.004$ ) En la evaluación del curso de la enfermedad se encontró que 65 pacientes (89%) evolucionaron en forma remitente-recurrente, dos casos (2.27%) mantuvieron actividad persistente a pesar del tratamiento establecido y 6 (8.2%) permanecieron en remisión a lo largo del seguimiento después de iniciar FARME. No se documentaron casos con remisión espontánea. El número de articulaciones inflamadas al momento del diagnóstico de AR fue de  $13 \pm 3$ ; los pacientes con FR positivo tuvieron mayor cuenta articular que aquellos con FR negativo. ( $p = 0.007$ ). El tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico en pacientes con FR positivo fue de 6 años en promedio, mientras que en los casos con FR negativo fue de 3 años ( $p = 0.003$ ). En cuanto al tratamiento con FARME, no se observó que alguna de las combinaciones se relacionara con la remisión, aunque la tendencia es que ello ocurra con el uso de varios fármacos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes que recibieron terapia biológica (anti-TNF) tuvieron al menos un período de remisión con este tratamiento.

#### DISCUSIÓN.

La prevalencia de la remisión en artritis reumatoide es variable en los distintos estudios, llegando a ser de 20% en los primeros 2 años y de 6-30% después de 6 años. (17) La diferencia entre estos porcentajes tiene su origen en el momento del tiempo en que se aplica el criterio de remisión, el cual puede ser en un punto único de la enfermedad o en varios intervalos. Con base al carácter remitente-recurrente de la AR, en este estudio se decidió evaluar los eventos de remisión en forma consecutiva cada dos años. La prevalencia al primer año fue de 57%; al segundo año de 45%; y 60% después de los 4 años. En una cohorte con seguimiento prospectivo a cinco años, Eberhardt obtuvo una prevalencia de 40% en el primer año y 20% al segundo. (17) Harrison et al, (22) encontraron que 19% de los pacientes se mantenían en remisión después de 2 años. Por otro lado, los distintos criterios que se aplican para evaluar la remisión contribuyen a la variabilidad de la prevalencia. Cuando se considera remisión parcial a la "ausencia de articulaciones inflamadas" al momento de la exploración, el porcentaje en remisión suele ser mayor. Así mismo, los criterios de remisión parcial del American College of Rheumatology (ACR 20) y de remisión completa de acuerdo a 6 criterios clínicos y de laboratorio, se encuentran distintos rangos de prevalencia.

Con relación a la evolución de la artritis reumatoide, no fue posible predecir en forma precisa el curso de la enfermedad, sin embargo la presencia de FR positivo y los niveles altos de VSG se asocian con enfermedad persistente. En este grupo se observó un mayor tiempo de evolución de la AR y períodos de remisión más frecuentes en comparación con los pacientes FR negativo que lograron la remisión, esto indica que los casos con FR negativo mantienen un curso más estable y menos agresivo en cuanto a inflamación articular. En la cohorte evaluada por Eberhardt, el FR positivo se relacionó con la enfermedad remitente-recurrente (17). De igual forma, la inflamación articular en la evaluación inicial fue un determinante de enfermedad persistente en el grupo con FR positivo, sin embargo no encontramos relación con la remisión durante los intervalos de 2, 4 y 6 años.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Prevoo y colaboradores (25) reportaron que el DAS (Disease Activity Score) es un excelente marcador de enfermedad persistente, siendo la cuenta de articulaciones inflamadas la variable con mayor significancia. Wolfe y Hawley determinaron la asociación del sexo femenino, edad menor de 60 y desarrollo temprano de erosiones, con la disminución de eventos de remisión (23). Así mismo, Harrison confirma únicamente la asociación de género. En nuestro grupo de pacientes, no se encontró relación significativa de género, edad, ni clase funcional inicial, con la prevalencia de la remisión en las distintas evaluaciones. Por otro lado, el inicio temprano de FARME, independientemente del esquema utilizado, fue el principal determinante de la remisión durante el primero, segundo y cuarto años. Möttönen, en el estudio de una cohorte finlandesa, encontró que el tiempo de inicio de FARME (solo o en combinaciones) fue la única variable predictora de remisión a los 2 años. (24) Numerosos estudios confirman estos resultados, por lo que promueven el inicio de FARME en los primeros meses de la enfermedad.

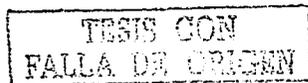
#### CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de remisión en artritis reumatoide en nuestra población es de 57% al primer año de inicio de FARME y 45% al segundo año.
2. El inicio temprano de FARME es el principal factor relacionado a la remisión independientemente del esquema empleado.
3. El factor reumatoide positivo, los niveles altos de VSG y el mayor número de articulaciones inflamadas, se relacionan con enfermedad persistente en nuestros pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA.

1. Wolfe F, Ross K, Hamley D, Roberts. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1985; 12: 245-252.
2. Franklin E, Molman H, Muller E. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 1957; 105: 425-435.
3. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1976; 57: 1148-1157.
4. Firestein G, Alvaro-García. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1990; 144: 3347-3353.
5. Aupperle K. NF- $\kappa$ B regulation by I $\kappa$ B kinase-2 in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2001; 166: 2705-2711.
6. Weyand CM, Micoc KC, Conn D. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 801-803.
7. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003; 423: 356-361.
8. Svensson B, Schaufelberger C, Teleman A, Theander J. Remission and response to early treatment of rheumatoid arthritis assessed by the Disease Activity Score. *Rheumatology*. 2000;39:1031-1036.
9. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Time for change in the design, analysis and reporting of rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1990; 33:140-149.
10. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-1315.
11. Felson DT, Anderson JJ, Bears M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-755.
12. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van T Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism Response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
13. Stuckl G. Predicting and deciding on remission in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1039-1042.



14. Möttönen T, Pamela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996; 39:996-1005.
15. Nissilä M, Isomäki H, Kaarela K, Kiviniemi P, Marto J, Sarna S. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three year follow up study. *Scand J Rheumatol* 1983;12: 33-38.
16. Janet M, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(3): 473-484.
17. Eberhard K, Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: relationship to outcome after 5 years. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1324-1329.
18. Prevoo ML, Van Gestel AM, Van T Hof MA et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis, American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the Disease Activity Score. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1101-1105.
19. Turn E, Bacon P. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in early arthritis clinic. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 97-103.
20. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Kautiainen H, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:894-898.
21. Pincus T, Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: as alternative approach to remission or ACR 20 responses? *J Rheumatol* 2001; 28:1723-34.
22. Harrison BJ, Symmons PM, Brennan P, Barret EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: Issues of definition and prediction. *BJ Rheumatol.* 2000; 35: 1096-1100.
23. Prevoo ML, Van Gestel A, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 1101-1105.
24. Möttönen T, Hannonen P, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 894-898.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio al inicio de la población de estudio.**

	FR POSITIVO	FR NEGATIVO
EDAD (media,SD)	52.7±13.8 años	54.7±11.9 años
MUJERES	42	11
HOMBRES	13	7
VSG (media,SD)	44.51±9.14 mm	39.72±17.3 mm
PCR (media,SD)	3.84±4.23	2.18±2.19
Art. Inflamadas	13.67±2.88	11.5±2.83
Hb (media, SD)	12.86±1.91 g/dL	14.16±1.50 g/dL
Tiempo evolución AR	87.7±62.26 meses	40.83±36.7 meses

Parámetros de evaluación al inicio de la enfermedad en grupos con factor reumatoide positivo y negativo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

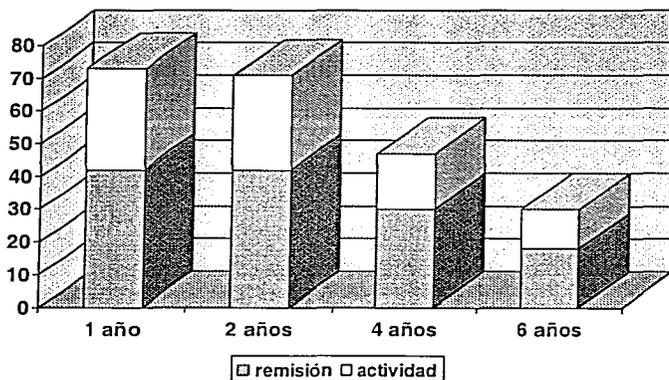
**Tabla 2. Relación de niveles basales de Hb y VSG con los eventos de remisión durante la evolución de la enfermedad**

		Hb (media, SD)	VSG (media, SD)
1 AÑO	REMISION ACTIVOS	13.5±1.9 g/ dL 12.7±1.8	42.5±9.6 mm 44.4±14.16
2 AÑOS	REMISION ACTIVOS	13.5±2.0 g/ dL 12.6±1.6	40.9±10.3 mm 47.2±13.2
4 AÑOS	REMISION ACTIVOS	13.3±1.5 g/ dL 12.9±1.6	43.8±10.7 mm 44.1±10.3
6 AÑOS	REMISION ACTIVOS	13.2±1.7 g/ dL 12.1±1.5	43.8±9.8 mm 44.9±10.6

Relación estadísticamente significativa de niveles séricos basales de Hb y VSG únicamente al segundo año de inicio de FARME. ( $p= 0.049$  y  $0.027$  respectivamente).

ESTE CON  
FALLA DE ORIGEN

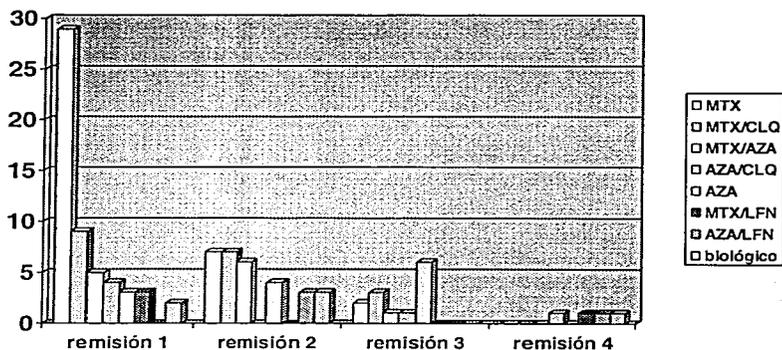
**Figura 1. Curso de la enfermedad (remitante-recurrente) a lo largo de la evaluación.**



Número de pacientes en remisión (criterios ACR) y con actividad de la enfermedad durante los períodos de evaluación posteriores al inicio de FARME.

1.750 CON  
FALLA DE ORIGEN

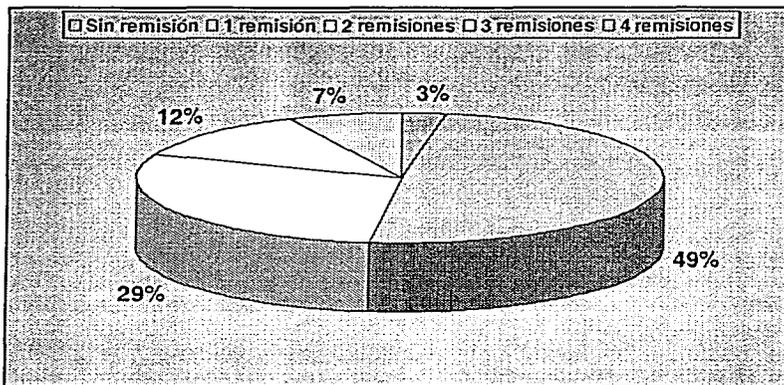
**Gráfica 1. Esquemas de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) más empleados**



Número de pacientes que recibieron las combinaciones de FARME para establecer los respectivos periodos de remisión.

TEXTO CON  
FALLA DE ORIGEN

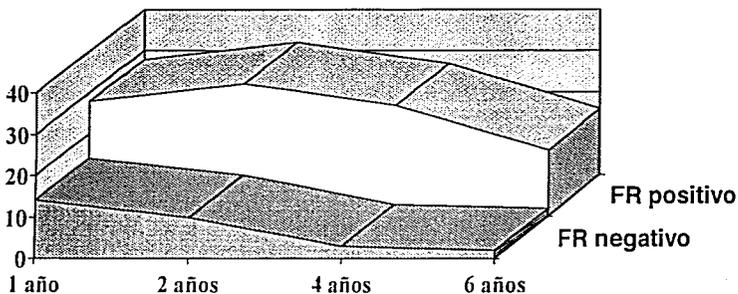
**Gráfica 2. Número de remisiones durante la evolución de la enfermedad**



Porcentaje de pacientes que lograron determinado número de remisiones durante la evolución de su enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

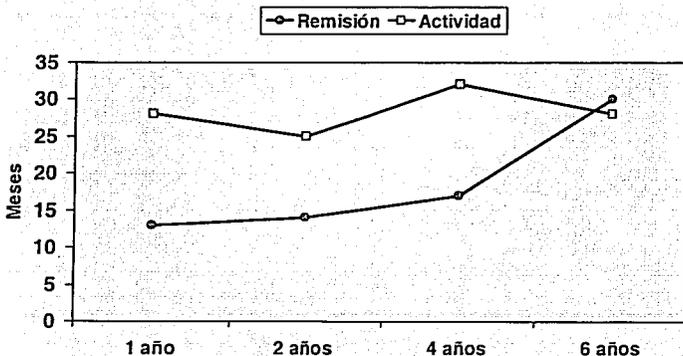
**Gráfica 3. Distribución de los eventos de remisión de acuerdo a la seropositividad de factor reumatoide.**



Número de pacientes en remisión a lo largo de la evolución agrupados con base en seropositividad de FR. No se encontró significancia estadística entre títulos de FR y los eventos de remisión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfica 4. Tiempo entre inicio de FARME y establecimiento de la remisión a lo largo de la enfermedad.**



El inicio temprano de FARME (tiempo promedio en meses) se relacionó con la remisión en todos los periodos ( $p < 0.050$ ), excepto en la evaluación a los seis años

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN