

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



HOSPITAL ÁNGELES LOMAS
ESPECIALIDAD en MEDICINA INTERNA

“Efectividad de la estrategia guiada por metas en el tratamiento de artritis reumatoide: datos del mundo real”



T E S I S

para obtener el diploma de médico especialista en
MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. JORGE DAVID TORRES PELAYO

Asesor:

Dr. ALEJANDRO DÍAZ BORJÓN

Huixquilucan, Estado de México
Julio 2018



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.

AUTORIZACIONES

Dr. ALEJANDRO DÍAZ BORJÓN

Profesor titular

Dr. EFRAÍN DÍAZ JOUANEN

Asesor clínico

Dr. JUAN CARLOS ENRÍQUEZ OCAÑA

Asesor metodológico

ÍNDICE

I.	Introducción	3
	¿Qué es la artritis reumatoide?	3
	Epidemiología de la AR en México	4
II.	Antecedentes	5
	Los impactos de la AR	5
	Costos económicos y discapacidad	5
	Comorbilidades asociadas y riesgo agregado	5
	Evolución en el tratamiento de la AR	7
	Arsenal	9
	Índices y metas de tratamiento	16
	Estrategias de tratamiento	20
	AR temprana e importancia del tratamiento oportuno	21
III.	Objetivos y justificación	23
IV.	Material y métodos	25
V.	Resultados y análisis estadístico	26
VI.	Discusión	38
	Población	38
	Seguimiento	38
	Glucocorticoides	38
	FARMEs	39
	Reactantes de fase aguda	40
	Índices compuestos de actividad	40
VII.	Conclusiones	42
VIII.	Referencias	44
IX.	Agradecimientos	48

I. INTRODUCCIÓN

¿Qué es la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide (AR) es considerada la más frecuente de las enfermedades autoinmunes que involucran a las articulaciones, afectando aproximadamente 0.5-1% de la población del mundo^{1,2}, con predilección por el género femenino. Se estima una incidencia de 4-13 en 100,000 hombres adultos y 13-36/100,000 mujeres adultas, y una prevalencia de 0.1-0.6% y 0.3-1.2% respectivamente.³ Es una enfermedad autoinmune,⁴ sistémica, inflamatoria y crónica, heterogénea en su presentación, fenotipo, genética predisponente y perfil molecular. Es más común en habitantes de contextos urbanos y es común encontrar una asociación familiar, ya que esta aumenta el riesgo de padecer AR tres a cinco veces. Se ha caracterizado más de 100 loci asociados con riesgo de AR, algunos de los cuales se comparten con otras enfermedades crónicas inflamatorias.²

Se ha encontrado asociaciones entre el desarrollo de AR y factores ambientales, como el tabaquismo y bajo nivel socioeconómico. Asimismo se ha propuesto un rol de la enfermedad periodontal, particularmente la causada por *Porphyromonas gingivalis*, y disbiosis de la flora intestinal, como ha sido el caso de otras enfermedades autoinmunes.²

Clínicamente, la AR se caracteriza por dolor articular, rigidez y aumento de volumen articular por inflamación e hiperplasia sinovial y producción de líquido libre. Tiene propensión por no respetar límites entre los tejidos afectados, infiltrando hueso y cartílago, formando pannus, así como por causar afección sistémica, principalmente al aparato cardiovascular y al tejido pulmonar.⁵

La mayoría de los casos presentan un fenotipo autoinmune dependiente de la asociación con MHC-II (en particular HLA-DRB1²), productor de autoanticuerpos comunes (como factor reumatoide [FR] y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados [anti-CCP], presentes en el 50-70% al momento del diagnóstico²) y con respuesta a depleción de células B y bloqueo de señales coestimuladoras.⁶ Se ha encontrado que más del 80% de los pacientes con AR son portadores del llamado 'epítoto compartido' de HLA-DRB1*04, afectando la presentación de antígenos a receptores de células T.^{1,2}

La presencia de autoanticuerpos (seropositividad) se asocia con una presentación más mórbida, con mayor sintomatología, manifestaciones extraarticulares y daño articular, así como con mortalidad incrementada. Se ha postulado que los anticuerpos anti-CCP pueden poseer capacidad patogénica, al activar macrófagos u osteoclastos vía formación de complejos inmunes con antígenos citrulinados y agonismo del receptor de Fc, o incluso uniéndose a vimentina citrulinada en la membrana celular, promoviendo pérdida ósea. La subsecuente unión de complejos inmunes a factor reumatoide circulante, en sí un autoanticuerpo contra IgG, puede llevar a una dramática activación de complemento, potenciando el efecto de la respuesta inflamatoria.² Se ha encontrado que la presencia de anticuerpos anti-CCP es un factor pronóstico independiente para progresión radiográfica en AR temprana.³

Esta enfermedad se acompaña de un impacto considerable en la calidad de vida del afectado, ya que causa discapacidad en el desempeño de las actividades de la vida diaria, puede implicar incapacidad para laborar y subsecuente inactividad económica e incluso la muerte de no ser tratada oportuna y agresivamente.¹

Epidemiología de la AR en México

Los pacientes latinoamericanos con artritis reumatoide presentan características particulares, entre ellas presentación a una edad más temprana (casi 10 años antes que en EEUU y Europa) y un curso más benigno con respecto a poblaciones caucásicas. Sin embargo, estos pacientes tienden en general a tener menor cobertura por servicios de salud y menor nivel socioeconómico que aquellos en el mundo desarrollado.^{7,8} Se ha descrito una proporción de mujeres/hombres de 7-8:1, muy por encima de aquella reportada en EEUU y Europa, 3 pacientes femeninos por cada paciente masculino.^{8,9}

En México, se estima que la artritis reumatoide tiene una prevalencia de 1.6% en la población adulta.¹⁰⁻¹⁴ Este valor es mayor al calculado para la prevalencia en el mundo industrializado (0.5-1%), lo que parece ser debido a una mezcla de factores genéticos y ambientales, ya que en las ciudades grandes de América Latina la prevalencia es similar a la de países europeos (0.3-0.5%).¹⁵ En EEUU se ha notado una mayor prevalencia de AR en mexicano-americanos, a comparación con caucásicos y afroamericanos.⁷

La población mexicana es altamente heterogénea en cuanto a su genética, debido a la mezcla de etnias y sincretismo cultural durante la conquista de México por España, resultando en una composición mixta con influencia predominantemente amerindia y europea.¹⁵ Aproximadamente el 60% de la población se autodenomina mestiza, el 30% de origen amerindio/indígena y 9% como caucásica.¹⁶ Se sospecha que la herencia juega un papel importante en la expresión clínica de la enfermedad. En un estudio descriptivo de pacientes con AR en países latinoamericanos (Argentina, Chile, México y Perú) sometidos a genotipificación se correlacionó una herencia genética amerindia con menor rigidez matutina y cambios radiográficos con respecto a herencia europea.¹⁵

II. ANTECEDENTES

Los impactos de la artritis reumatoide

El impacto del diagnóstico de artritis reumatoide en la vida del paciente es multifacético ya que, aunado al padecimiento crónico en sí con el detrimento de la salud y bienestar, conlleva un costo económico importante, incrementa la incidencia de comorbilidades (con sus gastos asociados)¹⁷ y dificulta o imposibilita el desempeño de actividades laborales.¹⁰ Como resultado del estado proinflamatorio que propicia la enfermedad, la artritis reumatoide de forma directa e indirecta a través de múltiples mecanismos lleva a una esperanza de vida menor en los que la padecen, con una tasa de mortalidad general estandarizada de entre 1.3 y 3 comparado con la población general¹⁸ que se traduce a tres a aproximadamente diez años menos de vida.¹²

Costos económicos y discapacidad

La carga económica que implica la AR puede ser dividida en costos directos derivados del cuidado a la salud y los costos indirectos, principalmente asociados a factores laborales. El cambio de empleo, sub o desempleo, el retiro temprano y un menor ingreso son situaciones frecuentes, y en algunos contextos el costo a la sociedad puede ser mayor que el de la enfermedad articular degenerativa.¹⁹

Hasta el 80% de los pacientes con AR en edad productiva se verán limitados en su capacidad para realizar sus actividades laborales y satisfacer sus roles sociales. Un estudio prospectivo en población mexicana con seguimiento de un año reportó que un cuarto de los participantes presentó al menos un episodio de incapacidad laboral, y que el 14% desarrolló incapacidad laboral permanente.¹⁰

El pronóstico de la artritis reumatoide ha mejorado de forma notable posterior a la introducción de medicamentos altamente efectivos y mejor conocimiento sobre el correcto control de la enfermedad.¹⁴ Desafortunadamente, de forma refleja el costo del tratamiento se ha incrementado dramáticamente, al grado que actualmente es más cara de tratar que la diabetes; esto es en gran medida debido a la introducción de terapias biológicas.²⁰ Los datos derivados del registro español CREATE cuantificó el costo promedio para el sistema de salud en €25,976 (95% CI 23,888-28,063) por dos años de seguimiento. Según el análisis, el 83.47% del costo se debió a medicamentos.²¹ Se ha descrito que el gasto anual en cuidado a la salud correlaciona bien con el grado de discapacidad.¹⁹

Comorbilidades asociadas y riesgo agregado

Los pacientes con AR tienen una menor esperanza de vida en gran medida por la coexistencia de comorbilidades las cuales pueden ser asociadas con un estado inflamatorio crónico, el tratamiento para AR o ser independientes.¹⁴

Presentan un riesgo cardiovascular mayor, así como una mayor incidencia de infecciones, fracturas osteoporóticas y el desarrollo de ciertas neoplasias. Algunas de estas comorbilidades se deben en parte a los medicamentos utilizados en el tratamiento de AR, particularmente los glucocorticoides. Además de contribuir a la mortalidad agregada, las comorbilidades presentan una discapacidad funcional adicionada a la directamente atribuible a AR.²²

Tanto en la artritis reumatoide como en la aterogénesis, se encuentran involucrados un estado proinflamatorio, hiperhomocisteinemia, estrés oxidativo y frecuentemente, resistencia a la insulina. De esta forma, la enfermedad cardiovascular está íntimamente relacionada con la AR, y los pacientes reumáticos tienen el doble del riesgo de la población general de presentar cualquier fenotipo de enfermedad cardiovascular.^{12,23} De hecho, la prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con AR es de 49 a 77%, y es la comorbilidad más común en pacientes latinos.¹² Los pacientes reumáticos frecuentemente tienen menor capacidad para el ejercicio por dolor y discapacidad funcional, por lo que el riesgo cardiovascular se ve incrementado.¹⁸

Aunque la causa principal de muerte en estos pacientes es asociada a enfermedad cardiovascular al igual que la población general,¹⁵ los pacientes con AR son 30 a 60% más propensos a presentar un evento cardiovascular,¹⁸ y tienen un riesgo cardiovascular 2 a 3 veces mayor que el del resto de la población.^{5,12} De forma notable, se ha encontrado que la presentación de eventos cardiovasculares en estos pacientes también es diferente, ya que presentan una mayor incidencia de infartos silentes y menor probabilidad de presentar angina sintomática.¹⁵ La muerte secundaria a cardiopatía isquémica se presenta en 30 a 50% de los pacientes con AR.¹²

Los factores contributivos al riesgo cardiovascular incrementado son múltiples, y en ocasiones el mecanismo de estos no es bien comprendido. Se han implicado factores bien caracterizados, como una mayor duración de la enfermedad y nivel de proteína C reactiva, y otros cuya asociación con el riesgo cardiovascular no es del todo entendida, como el nivel de leptina e interleucina 6 y positividad para anti-CCP y factor reumatoide (FR).^{5,23} Este riesgo persiste aún al ajustar por riesgos cardiovasculares tradicionales según evidencia obtenida tanto en AR como en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, y puede igualar aquel visto en pacientes con diabetes mellitus tipo II.^{18,23} El riesgo de mortalidad cardiovascular absoluto es mayor para hombres de edad avanzada, mientras que el riesgo relativo es mayor para pacientes femeninas con el diagnóstico de AR.²³

Según un estudio mexicano realizado por Galarza-Delgado *et al* publicado en 2017, las comorbilidades coexistentes en pacientes mestizos con AR más frecuentes son hipertensión (29.8%), seguida por dislipidemia (27.1%) y diabetes mellitus (12.4%); sin embargo la prevalencia en la población general es menor tanto para hipertensión (25.5%) y diabetes (9.4%). Adicionalmente se encontró osteoporosis en el 19.1% de los pacientes, pero se consideró directamente al diagnóstico de AR y no una entidad separada.¹⁴ Estos datos van de acuerdo con los obtenidos con el estudio internacional transversal COMORA (Dougados *et al*, 2014) que tomó en cuenta 3920 pacientes en 17 países.²² En el, se documentó una coexistencia de AR con hipertensión en 40.4% y dislipidemia en un 31.7% de los pacientes. Cada una de estas requiere de su búsqueda intencionada y manejo, ya que incrementan de forma independiente el riesgo cardiovascular y también de forma aditiva con el diagnóstico de AR. Se ha calculado que la diabetes mellitus multiplica el riesgo cardiovascular por un factor de 3 cuando esta se presenta en el contexto de AR.^{14,18}

La EULAR (*European League Against Rheumatism*) ha reconocido la presencia de artritis inflamatoria como un riesgo cardiovascular independiente y recomienda realizar intervenciones diagnósticas y terapéuticas tomando en cuenta este riesgo agregado. Se ha emitido la recomendación de adaptar los instrumentos de cuantificación de riesgo cardiovascular (tales como SCORE, de uso habitual en Europa, o puntaje de Framingham, frecuentemente utilizado en EEUU) multiplicando el resultado por 1.5 cuando se cumplan dos de los tres siguientes criterios: (i) duración de la enfermedad >10 años, (ii) positividad para FR o anti-CCP, y/o (iii) presencia de manifestaciones extra-articulares.^{5,23}

Mientras que la valoración y manejo adecuados de comorbilidades que se puedan presentar en los pacientes con AR merecen atención especial, no se puede ignorar el factor contributivo que representa el uso de medicamentos para el tratamiento de AR, tanto protector como de riesgo adicional. Aunque la evidencia es más fuerte para MTX e inhibidores de TNF, se ha observado que un control adecuado de la actividad de la enfermedad es necesario para la reducción de riesgo cardiovascular. A grandes rasgos, se considera que a menor inflamación se obtiene menor riesgo cardiovascular a largo plazo, sin embargo, algunos de los medicamentos utilizados para este propósito poseen la capacidad de incrementar el riesgo cardiovascular de forma paradójica, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides (GC).²³ Las particularidades de la modificación de riesgo que implica el uso de ciertos medicamentos se abordará más adelante.

Es importante mencionar la prevalencia considerable de depresión concomitante o previa en pacientes con AR. La depresión puede impactar en índices de calidad de vida de forma independiente al diagnóstico primario y afectar los componentes subjetivos de la evaluación de actividad de este. Aunque los datos son inconsistentes probablemente debido a la interpretación variada del término ‘depresión’ en contextos diferentes y la baja adherencia a criterios en su diagnóstico, los datos obtenidos en el estudio COMORA²² sugieren que probablemente sea la patología concomitante más frecuentemente encontrada en pacientes con AR (media 15%, 95% CI 13.8-16.1%), con una amplia variación geográfica (2% en Marruecos vs 33% en EEUU).

El manejo integral de pacientes que padecen de artritis reumatoide requiere de la búsqueda intencionada de comorbilidades con tratamiento agresivo enfocado primordialmente en reducción de riesgo cardiovascular, con un uso juicioso de medicamentos con la conciencia que el uso de estos implica una modificación en el riesgo que representa el diagnóstico primario.

Evolución en el tratamiento de AR

El tratamiento de la artritis reumatoide ha sufrido cambios dramáticos en el transcurso de los últimos 30 años.^{4,24} Previamente, los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs; DMARDs, por sus siglas en inglés) se usaban según el esquema ‘piramidal’ de tratamiento, en el que sólo se utilizaban después que el manejo sintomático se volvía insuficiente,²⁵ con la creencia que así se evitaba toxicidad asociada a altas dosis o terapia combinada.¹⁹

En la década de los setenta y hasta mediados de los ochenta, los FARMEs más comúnmente prescritos eran la penicilamina (DPA), el oro parenteral (PG) y la cloroquina (CQ).²⁶ De éstos, únicamente la CQ continuaría siendo

de uso habitual, ya que siempre fue considerada la menos tóxica. La cloroquina y la sulfasalazina (SSZ) fueron entonces los FARMES más usados, no obstante cuando éstas fallaban frecuentemente se utilizaba metotrexate (MTX) una vez que fue reintroducido a mediados de los '80.²⁷ La efectividad insuficiente de estos FARMES convencionales sintéticos (csDMARDs, por sus siglas en inglés) en los regímenes entonces utilizados aunada a toxicidad significativa (particularmente en el caso de MTX al no administrarse con ácido fólico) llevaba entonces como ahora, a una baja tasa de retención para estos fármacos. Esto resulta en que el paciente reciba múltiples agentes consecutivamente durante el curso de su enfermedad.²⁷ Ya que la tasa de retención de MTX una vez que se introduce al régimen de tratamiento es mayor a la de los otros csDMARDs, al desecharse el modelo piramidal de tratamiento de AR por adoptar estrategias agresivas para el control a largo plazo, el uso de MTX como monoterapia o en combinación con otros FARMES se vio drásticamente incrementado en nuevos pacientes con AR para el final de los años noventa.^{26,27}

Hoy en día, la modificación de la enfermedad es central en el manejo de la AR, y comprende el alivio de los signos y síntomas de esta; normalización o mejoría del estado funcional, calidad de vida y capacidad para trabajar y desarrollarse en el entorno social; y como característica definitoria de los FARMES como clase de medicamentos, la modificación del curso natural de la enfermedad. Esto puede incluir la inhibición de daño estructural a cartílago y tejido óseo, y la presentación de manifestaciones extraarticulares.²⁸

La adición de opciones farmacológicas al arsenal y el reconocimiento de la necesidad de evaluaciones frecuentes de actividad de la enfermedad con ajustes frecuentes al tratamiento ha hecho posible alcanzar respuestas terapéuticas nunca obtenidas. Como se ha hecho con otras enfermedades crónicas – diabetes, hipertensión y dislipidemia – la implementación de definiciones y metas al tratamiento²⁹ ha modificado de forma significativa la manera de abordar al paciente con artritis reumatoide.

En las actualizaciones de las recomendaciones de la EULAR publicadas en 2016 se reconoce los cambios en el manejo de AR de las últimas dos décadas se deben a 5 factores: (i) la disponibilidad de instrumentos de evaluación confiables para uso en ensayos clínicos y la práctica; (ii) el reconocimiento de la importancia del diagnóstico temprano con inicio concomitante de tratamiento con csDMARDs, incluyendo su combinación con glucocorticoides a dosis baja; (iii) el reconocimiento del potencial de frenar o al menos limitar la progresión del daño al obtener un buen estado clínico; (iv) la apreciación del MTX, con sus consideraciones en cuanto a dosis y uso concomitante de ácido fólico, como un fármaco potente y ancla en el tratamiento de AR, y (v) el desarrollo y aprobación de nuevos FARMES biológicos (bDMARDs) y sintéticos dirigidos (tsDMARDs).²⁴

Actualmente, se reconoce que el manejo óptimo involucra el uso continuo y seriado de FARMES, abandonando la pirámide tradicional por un esquema en 'dientes de sierra'.²⁵ Se recomienda el tratamiento temprano y agresivo y el monitoreo estrecho, con ajustes a tratamiento frecuentes basados en evaluación de la actividad de la enfermedad mediante índices estandarizados que toman en cuenta diferentes aspectos clínicos y bioquímicos, así como la valoración subjetiva del padecimiento tanto por el paciente como por el clínico.¹⁹ Con la creciente evidencia publicada que apoya un control estricto de la enfermedad para obtener resultados óptimos, el interés en el desarrollo de fármacos para el manejo sintomático ha disminuido considerablemente, a favor de la búsqueda de agentes modificadores de la enfermedad.²⁸

Arsenal

Como ha sido mencionado previamente, el tratamiento de AR ha cambiado de forma drástica en las últimas décadas, en parte debido a la adición de múltiples agentes con el propósito de modificar el curso de la enfermedad, y parcialmente por nuevo entendimiento sobre el mecanismo de acción, toxicidad y forma de uso de estos. El tratamiento de la AR se ha basado en el uso de AINEs, glucocorticoides y FARMES; sin embargo únicamente los FARMES, y hasta cierto grado los glucocorticoides, pueden detener o atrasar la progresión de la enfermedad.^{1,2,28} Los AINEs, a pesar de reducir el dolor y rigidez y permitir mayor capacidad funcional, no interfieren con la progresión del daño articular, por lo que no pueden ser considerados fármacos modificadores.²

Los fármacos modificadores de enfermedad ‘tradicionales’ (metotrexate, sulfasalazina, leflunomida [LEF], etc.) son en general bien tolerados y pueden mantener adecuado control de la enfermedad.²⁸ La mayoría son fármacos de largo uso en reumatología y su forma de uso es resultado de experiencia empírica, con mecanismos de acción en gran parte desconocidos.² No obstante, a pesar de haberse estudiado la efectividad de csDMARDs en monoterapia (en particular el MTX)^{30,31} muchos pacientes terminan requiriendo de otros csDMARDs utilizados de forma secuencial o en combinación al fallar el primero.²⁸

Tabla 1. Categorías de fármacos de las recomendaciones de la ACR del 2015 para el tratamiento de artritis reumatoide.*³²

Tratamiento	Descripción
FARMES (DMARDs)	FARMES tradicionales/convencionales (csDMARDs) incluyen HCQ, LEF, MTX o SSZ (excluye azatioprina, ciclofosfamida, minociclina y oro), y no incluyen tofacitinib, el cual se considera de forma separada. [†]
Monoterapia con FARMES	Por lo general definido como el uso de MTX en monoterapia, pero puede usarse SSZ, HCQ o LEF.
Terapia doble con FARMES	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ o combinaciones con LEF.
Terapia triple con FARMES	MTX+SSZ+HCQ.
Terapia combinada con FARMES	Terapia con dos o tres FARMES tradicionales/convencionales
Tofacitinib	Molécula sintética pequeña oral. (tsDMARD)
Biológicos (bDMARDs)	Biológicos inhibidores de TNF o no iTNF (excluye anakinra). [§]
Biológicos TNFi	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab o infliximab.
Biológicos no TNFi	Abatacept, rituximab, o tocilizumab (excluye anakinra). [§]
Glucocorticoides a baja dosis	≤10 mg/día de prednisona (o equivalente).
Glucocorticoides a alta dosis	>10 mg/día de prednisona (o equivalente) hasta 60 mg/día con dosis de reducción rápida. ‡
Glucocorticoides a corto plazo	<3 meses de tratamiento.

* ACR = *American College of Rheumatology*; FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; DMARD = *disease-modifying antirheumatic drug*; csDMARD = *conventional synthetic DMARD*; tsDMARD = *targeted synthetic DMARD*; bDMARD = *biologic DMARD*; HCQ = hidroxicloroquina; LEF = leflunomida; MTX = metotrexate; SSZ = sulfasalazina; TNFi = inhibidor de factor de necrosis tumoral; COBRA = *Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis*.

† La azatioprina, ciclosporina, minociclina y el oro fueron considerados, pero no incluidos, en las guías del ACR del 2015 por su uso infrecuente en AR y ausencia de datos nuevos desde 2012.

§ Anakinra fue considerado, pero no incluido, en las guías del ACR del 2015 por su uso infrecuente en AR y ausencia de datos nuevos desde 2012.

‡ Régimen basado en el descrito en el estudio COBRA.

Adaptado de 2015 *American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*.³² No incluye adiciones más recientemente aprobadas, como baricitinib (OLUMIANT, Eli Lilly) en la categoría de tsDMARDs y sarilumab (KEVZARA, Regeneron) en la de bDMARDs no TNFi.

Históricamente se ha usado tiopurinas como tratamiento para desórdenes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes e inflamatorias,¹¹ y actualmente se encuentra recomendado el metotrexate de primera línea para AR. La abundante evidencia sobre su efectividad lo ha colocado como fármaco ancla inicial en el tratamiento,²⁸ por lo que ha incrementado su frecuencia de uso en las últimas décadas.²⁶ Su uso parece reducir comorbilidades y mortalidad en AR,^{19,33} y parece ser el csDMARD con mejor retención.²⁷ El estudio SWEFOT postuló que cerca del 30%, una minoría poco despreciable, alcanzarán un bajo nivel de actividad con MTX únicamente,^{20,30,34} y múltiples otros han demostrado que el MTX coadministrado con esteroides al inicio del tratamiento puede producir una buena respuesta terapéutica comparable a tratamiento inicial combinado con otros csDMARDs^{35,36} o incluso con infliximab.^{37,38} De forma converso, se estima que durante los primeros dos años de tratamiento, aproximadamente 30% de los pacientes interrumpirán MTX por falla o efectos adversos.^{31,39}

Tabla 2. Obtención de LDA con MTX en monoterapia (con GC) o en combinación. *

Estudio	Tiempo	MTX + GC †		MTX + otros csDMARDs + GC, o MTX + bDMARD	
		Dosis	LDA (%)	Dosis	LDA (%)
CareRA ³⁵	4 meses	15 mg MTX + 30 mg PDN (DR)	87%	15 mg MTX + 2 g SSZ + 60 mg PDN (DR)	85%
tREACH ³⁶	6 meses	25 mg MTX + 15 mg PDN (DR)	68%	25 mg MTX + 2 g SSZ + 400 mg HCQ + 15 mg PDN	71%
IDEA ³⁷	6 meses	20 mg MTX + 250 mg metilprednisolona IV, DU	67%	20 mg MTX + infliximab	65%
BeSt ⁴⁰	6 meses	7.5-30 mg MTX + 2 g SSZ + 60 mg PDN	67%	25 mg MTX + infliximab	64%

* MTX = metotrexate; GC = glucocorticoides; SSZ = sulfasalazina; HCQ = hidroxicloroquina; LDA = *low disease activity*, baja actividad de la enfermedad, por sus siglas en inglés; PDN = prednisona; DR = dosis de reducción; DU = dosis única.

† Excepto BeSt, que agrega SSZ.

Adaptado de Smolen JS, et al; *Lancet* 2016.²

El MTX se administra de forma particular debido a la poca tolerancia al mismo de recibir una dosis alta de inicio. A pesar de abundante experiencia con su uso, existe considerable variabilidad con respecto a la forma en la que

reumatólogos prescriben el medicamento.⁴¹ Según la EULAR, su dosis debe ser rápidamente incrementada hasta una dosis recomendada de 25-30 mg a la semana administrados de forma oral o subcutánea, con suplementación concomitante de ácido fólico. La dosis máxima tolerada debe ser sostenida por 8-12 semanas para poder valorar la respuesta al tratamiento.²⁸ Esto es debido al hecho que el efecto de los csDMARDs puede ser retardado, dependiendo del agente en cuestión (por ejemplo, 1 a 6 meses para LEF, 6 semanas a 3 meses para MTX, 3 meses para SSZ y 3 a 5 meses para HCQ).²⁵

Tanto la dosis óptima de MTX como su vía de administración han sido debatida también, ya que la biodisponibilidad del MTX parenteral incrementa a dosis mayores, y que las dosis recomendadas en las guías de EULAR no son necesariamente las más toleradas o utilizadas.⁴¹ Esto es real para la práctica diaria y para ensayos clínicos publicados. En un estudio de no inferioridad comparando terapia triple contra metotrexate-etanercept de O'Dell, *et al* se encontró una dosis semanal media al inicio de 19.6 mg, sin embargo observan que estudios previos comparando regímenes combinados con MTX la dosis media era menor (13.5-17 mg semanales).²⁰

Por otro lado, la tolerancia a MTX parece obedecer a un componente genético importante. Se ha establecido que las diferencias entre pacientes con respecto a repuesta terapéutica y toxicidad pueden en parte deberse a polimorfismos en el gen que codifica para tiopurin-S-metiltransferasa (TPMT citosólica), involucrada en el metabolismo de MTX.¹¹ En reconocimiento a esta variabilidad a un nivel poblacional, en China la dosis máxima de MTX recomendada es 20 mg semanales, y en Japón la dosis se reduce a 16 mg.²⁸ Se recomienda siempre individualizar la dosis con respecto a tolerancia y nivel de actividad de la enfermedad.⁴¹ Es importante reconocer la diferencia entre intolerancia al metotrexate y la necesidad de ajustar la dosis, ya que una falta de respuesta adecuada al medicamento incrementa 5.6 veces la mortalidad con respecto a la población general.¹⁹

La recomendación de titular de forma frecuente e intencionada la dosis de MTX se basa en la observación que una buena respuesta al tratamiento depende más del control estrecho del mismo más que la elección del fármaco, y la posibilidad de llevar al paciente a remisión clínica en una buena proporción de los casos tempranos si se le monitoriza de forma óptima. Se ha sugerido que el control estrecho oportuno puede permitir un buen control sin tener que escalar a terapias inhibitorias de TNF, como en el estudio TICORA (Grigor *et al*, 2004).⁴² Posteriormente se confirmó este hallazgo en el estudio CAMERA (Verstappen *et al*, 2007),³⁹ al comparar tratamiento convencional (en ese entonces) con valoración y ajustes subjetivos contra un régimen intensificado en el cual los ajustes a la dosis de MTX y la decisión de escalar tratamiento se realizó por medio de un algoritmo computarizado. Adicionalmente, el régimen intensificado dio como resultado un menor uso de AINEs, aunque un mayor número de pacientes abandonó el estudio por efectos adversos del tratamiento.

Existen contraindicaciones para el uso del ancla convencional del tratamiento, ya que el metotrexate no se recomienda en mujeres embarazadas o que piensan embarazarse a corto plazo, pacientes hepatópatas o con etilismo importante y pacientes nefrópatas (TFGe <30 mL/min),^{41,43} y a pesar de usarse a dosis mucho menores que para

indicaciones oncológicas, resulta intolerable para algunos pacientes. En caso de no poder utilizarse por contraindicación o intolerancia, se debe usar LEF o SSZ como parte de la estrategia inicial de tratamiento.²⁸

Según la actualización del 2016 de la guía de EULAR para tratamiento de AR con FARMES, si la meta de tratamiento no se obtiene con el primer csDMARD (de preferencia MTX), en ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar el uso de otros csDMARDs.²⁸ Es notable que en esta última iteración de la EULAR no se recomienda explícitamente el uso de csDMARDs en combinación, sin embargo esta práctica no se proscribe, y particularmente en el caso de los antipalúdicos, sigue siendo de uso común.

La cloroquina y la hidroxicloroquina, conocidas colectivamente como antipalúdicos, son de los fármacos más antiguos usados en la reumatología.⁴⁴ Se han usado por décadas en combinación con otros csDMARDs o en monoterapia en casos muy leves, particularmente en China. Su efecto modificador de la enfermedad puede ser menor que otros FARMES, y se ha descrito el beneficio adicional de disminuir el riesgo cardiovascular con su uso, al mejorar metabolismo de lípidos y glucosa²⁸ y disminuir concentraciones séricas de leptina.⁵

Dependiendo el fármaco a utilizarse, se debe tomar medidas de detección de toxicidad,²⁵ ya que esta puede ser potencialmente fatal y cualquier señal de ella requiere de suspensión del medicamento, y potencialmente medidas de eliminación.

Tabla 3. Consideraciones en uso de csDMARDs.

csDMARD	Tiempo para beneficio	Dosis de mantenimiento usual	Toxicidades que requieren monitoreo
Hidroxicloroquina (HCQ)	3-5 meses	De 200 mg 5 días a la semana hasta 200 mg cada 12 horas	Toxicidad retiniana.
Leflunomida (LEF)	1-6 meses	20 mg/día	Mielosupresión, hepatotoxicidad, hipertensión.
Metotrexate (MTX)	6 semanas - 3 meses	7.5-25 mg/día, VO, SC o IM	Mielosupresión, hepatotoxicidad, hipersensibilidad.
Sulfasalazina (SSZ)	3 meses	1 g cada 8-12 horas	Mielosupresión, hepatotoxicidad, hipersensibilidad.

Adaptado de Symmons D, et al; Health Technology Assessment 2005.²⁵

Previo a lograr el efecto máximo de los csDMARDs el manejo agudo del paciente requiere de control de la inflamación. Los glucocorticoides (GC) sistémicos a baja dosis son efectivos en el control de la sintomatología a corto plazo³ y son frecuentemente utilizados como ‘puenteo’ en espera del efecto del FARME o en exacerbaciones de actividad. Sin embargo, el uso de glucocorticoides no es inocuo, ya que el tratamiento con más de 5 mg/día se

asocia de forma significativa con mortalidad de forma dosis dependiente.⁴⁵ Asimismo, sus efectos secundarios son importantes, e incluyen aumento de peso, hipertensión, diabetes, cataratas y osteoporosis.³

Además, y de forma particularmente relevante en el contexto del paciente reumático, los GC pueden afectar el riesgo cardiovascular en dos formas opuestas. Por un lado, el efecto de los GC en la resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa, la obesidad, la tensión arterial y la dislipidemia incrementa de forma inherente el riesgo cardiovascular. Por el otro, al suprimir inflamación puede bajar el riesgo de aterosclerosis, disminuyendo el riesgo cardiovascular.²³

El uso juicioso de esteroides no carece de beneficios, por la potente acción antiinflamatoria de los mismos ofrecen alivio sintomático rápido.² A pesar de datos controversiales, los esteroides probablemente son efectivos para disminuir la progresión radiográfica tanto en AR temprana como establecida^{2,3}, lo que hasta cierto grado les conferiría el calificativo de FARME, pero los efectos colaterales no permiten que sean recomendados para uso a largo plazo.

Previamente el uso de GC solía únicamente caracterizarse con respecto a la dosis utilizada, los tradicionales límites en equivalentes de prednisona calificados como dosis baja (≤ 10 mg/día) o alta (> 10 mg/día), sin embargo según la actualización del 2016 de las recomendaciones de EULAR, se enfatiza la importancia de la duración del tratamiento esteroide sobre la dosis del mismo. Se recomienda que estos no deben de ser utilizados de forma rutinaria por más de tres meses, y de forma excepcional por más de seis.^{2,28} Estas observaciones propiciaron el cambio del término 'esteroide a dosis baja' por 'esteroide a corto plazo'.²⁸ Este cambio pragmático en las recomendaciones permite al clínico ajustar la terapia glucocorticoide a la situación particular del paciente, sin embargo da por sentado que el médico está haciendo uso conservador de esteroides por el riesgo asociado a su uso, el cual es dosis dependiente.⁴⁵

El siguiente escalón en el tratamiento es controversial, ya que implica la decisión de iniciar o no un tratamiento dirigido biológico (bDMARD) o por moléculas pequeñas solubles (también conocidos como FARMEs dirigidos sintéticos, '*targeted synthetic*' o tsDMARDs).

Las terapias biológicas hasta ahora aprobadas para el tratamiento de AR tienen cinco mecanismos de acción: (i) inhibición de factor de necrosis tumoral (iTNF), (ii) inhibición del receptor de interleucina 6 (iIL6R), (iii) bloqueo de coestimulación de células T, (iv) depleción de células B e (v) inhibición de interleucina 1.² A pesar de existir un porcentaje de pacientes para los cuales el bloqueo de interleucina 1 es extremadamente efectivo, el uso de anakinra ya no se menciona explícitamente en las recomendaciones de la ACR/EULAR y ha caído en desuso.²⁸ Por otro lado, aunque sean diferentes, los fármacos que actúen mediante las otras cuatro vías muestran similares tasas de respuesta al usarse con metotrexate, mismas que disminuyen con mayor experiencia al tratamiento. Esto sugiere que todos ejercen su eficacia mediante una vía final común, la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias.²

Tabla 4. Clasificación y consideraciones en uso de bDMARDs y tsDMARDs.

Agente	Nombre comercial	Tipo de molécula	Dosis usual
bDMARDs			
<i>Inhibidores de TNF</i>			
Adalimumab	<i>Humira</i> (AbbVie)	mAb humano	40 mg SC cada 2 semanas
Certolizumab pegol	<i>Cimzia</i> (UCB)	Fragmento F(ab)' de mAb humanizado	200 mg SC cada 2 semanas ó 400 mg SC cada 4 semanas
Etanercept	<i>Enbrel</i> (Amgen)	Proteína de fusión de IgG1-receptor soluble de TNF	50 mg SC semanales
Golimumab	<i>Simponi</i> (Janssen)	mAb humano	50 mg SC mensuales
Infliximab	<i>Remicade</i> (Janssen)	mAb quimérico	3-10 mg IV cada 4-8 semanas
<i>Anti células B</i>			
Rituximab	<i>Mabthera / Rituxan</i> (Roche)	mAb quimérico	1000 mg IV cada 6 meses
<i>Anti coestimulación células T</i>			
Abatacept	<i>Orencia, Ohrencia</i> (BMS)	Proteína de fusión de CTLA4-Fc de IgG1	125 mg SC semanales ó 500-1000 mg IV según esquema
<i>Anti-IL6R</i>			
Tocilizumab	<i>Actemra, RoActemra</i> (Genentech)	mAb humanizado	162.6 mg SC cada 1-2 semanas ó 4-8 mg/kg IV mensuales
Sarilumab	<i>Kevzara</i> (Regeneron)	mAb humano	200 mg SC cada 2 semanas
tsDMARDs			
<i>inhibidores de JAK</i>			
Tofacitinib	<i>Xeljanz</i> (Pfizer)	molécula pequeña vs JAK 1/2/3	5 mg VO cada 12 h
Baricitinib	<i>Olumiant</i> (Eli Lilly)	molécula pequeña vs JAK 1/2	2-4 mg VO cada 24 h

* mAb = anticuerpo monoclonal; IL6R= receptor de interleucina 6; CTLA4= Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4; JAK = *Janus kinase*, cinasa de Janus por sus siglas en inglés.

Adaptado de Smolen JS, et al; Lancet 2016.

El desarrollo de terapias biológicas ha expandido las opciones disponibles para pacientes con AR, particularmente aquellos que hayan fallado o tengan contraindicación para el uso de otros FARMES, a expensa de un considerable costo económico. Sin embargo, se debe tener en mente que no necesariamente sean la opción más eficaz o la que tenga menos efectos colaterales. Ningún bDMARD usado en monoterapia ha probado de forma consistente ser superior a monoterapia con MTX con significancia estadística, aunque probablemente haya menor daño estructural con el uso de biológicos, pero no cuando se compara con terapia combinada. Los estudios IDEA³⁷ y BeSt⁴⁰ compararon un régimen basado en csDMARDs con MTX como ancla coadministrados con glucocorticoides contra terapia combinada con MTX e infliximab (*Remicade*, Janssen), sin encontrar una diferencia significativa en cuanto a actividad de la enfermedad, concluyendo que el tratamiento con MTX+GC es tan eficaz clínica, funcional y estructuralmente como MTX coadministrado con bDMARDs.²

El impacto del uso de biológicos en cuanto al efecto de su uso sobre la mortalidad ha sido poco estudiado, sin embargo mientras la experiencia con estos fármacos va en aumento esto promete cambiar. Por ahora se sabe que los

pacientes tratados con inhibidores de TNF o rituximab (*Rituxan/Mabthera*, Roche) presentan una reducción significativa en el riesgo de muerte prematura cuando se les compara con pacientes tratados con MTX en monoterapia o combinación con otros csDMARDs.⁴⁵

Los tsDMARDs son recientes adiciones al repertorio farmacológico, y a pesar de ser moléculas sintéticas como sus predecesores los csDMARDs, a diferencia de ellos los tsDMARDs fueron desarrollados con un blanco molecular específico en mente.² Como ejemplo principal, y hasta recientemente único, de la clase se encuentra el tofacitinib (*Xeljanz*, Pfizer). Este es un inhibidor de JAK (cinasa de Janus) de primera generación (no selectivos), que inhibe JAK1, JAK3 y en menor medida a JAK2. La inhibición de JAK interfiere con transducción de señales y activación celular causadas por interleucina 6, factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), interferones y citocinas con cadena común gamma (como IL-2 e IL-15).^{2,46} Ha mostrado ser superior a MTX, no inferior a adalimumab; y efectivo en pacientes en los que han fallado múltiples biológicos, tanto en AR temprana como establecida, y se ha probado tanto en monoterapia como en combinación.⁴⁶ Recientemente ha sido aprobado para el uso en AR un segundo inhibidor de JAK, baricitinib (*Olumiant*, Eli Lilly), activo contra JAK1 y JAK2 y con similar eficacia,² que a diferencia de tofacitinib no es metabolizado por citocromo P450 y se elimina por vía renal. Destaca por ser superior a MTX, y más importante aún por ser superior a adalimumab (*Humira*, AbbVie) en enfermedad refractaria a MTX.⁴⁶

Es importante mencionar que tanto los bDMARDs como los tsDMARDs producen más efectos adversos que los csDMARDs, particularmente un incremento en la incidencia de infecciones serias. Se debe tomar consideración particular con respecto a tuberculosis, hepatitis viral y herpes zóster.^{2,17,28}

Según EULAR en caso de no alcanzar metas terapéuticas con la estrategia inicial con csDMARDs, o en presencia de factores de mal pronóstico (reactantes de fase aguda elevados; cuenta alta de articulaciones involucradas; presencia de FR o anti-CCP, especialmente en niveles altos; presencia de erosiones tempranas, falla a ≥ 2 DMARDs), se debe considerar la adición de un bDMARD o un tsDMARD.^{2,28} Esto implica potencialmente el acceso a un agente biológico como segundo paso en el algoritmo.

Por otro lado, las guías NICE (2016) del Reino Unido de uso institucional recomiendan el uso de biológicos únicamente de forma concomitante con MTX si la enfermedad tiene alta actividad con DAS28 > 5.1 , si no ha respondido a tratamiento combinado con csDMARDs y en el caso de algunos medicamentos (certolizumab pegol, golimumab, abatacept y tocilizumab), que sean proporcionados por la compañía farmacéutica.^{47,48} Su directriz destaca por dos razones: la condición de tratamiento combinado previo, implicando un mínimo de dos pasos previos de tratamiento antes de progresar a un agente biológico, y por el requerimiento que todos los biológicos a excepción de los tres originales inhibidores de TNF sean proporcionados por la empresa que los produjo según su esquema de acceso a pacientes. La primera recomendación es similar a la emitida por todas las guías latinoamericanas, a excepción de las de México y Argentina. Las recomendaciones de estos últimos son las más recientes, y aceptan el uso de agentes biológicos posterior a la falla con un solo csDMARD.^{48,49} La segunda observación se debe al sustancial costo de los bDMARDs y tsDMARDs, un aspecto de suma importancia cuando se considera hacer el cambio de tratamiento a incluir alguno de estos agentes.²⁰

Los resultados del estudio CREATE mencionado previamente, sugieren que se obtiene remisión clínica en aproximadamente un tercio de los pacientes con AR establecida después de dos años con tratamiento biológico, con un alto costo económico asociado.²¹ Si un paciente consigue remisión persistente sin uso de glucocorticoides, se puede considerar la suspensión gradual del bDMARD, especialmente si el tratamiento es combinado con un csDMARD, según recomendación de EULAR.²⁸ El nivel de evidencia para esta recomendación es moderado en las guías en las que se menciona, y aunque la disminución en dosis y suspensión del tratamiento biológico puede ser opción para algunos pacientes con bajo nivel de actividad de la enfermedad o en remisión, no hay suficiente evidencia publicada para generalizar esta práctica.⁵⁰

Índices y metas de tratamiento

La variabilidad de presentación de la artritis reumatoide, tanto entre pacientes como entre dos puntos temporales diferentes en el mismo individuo, hacen que la valoración de los aspectos clínicos y bioquímicos de la enfermedad sean poco generalizable a otros que la padecen.¹ Como en muchas otras enfermedades cuya sobrevida y prevalencia han incrementado por un creciente número de opciones terapéuticas y métodos diagnósticos, el beneficio del monitoreo continuo y la modificación del tratamiento con respecto a los hallazgos de evaluaciones frecuentes ha sido demostrado en la artritis reumatoide. La identificación de la importancia del tratamiento temprano, la correlación de nivel de actividad de la enfermedad con la disfunción asociada y el daño articular han producido un cambio paradigmático en el tratamiento de AR, subrayando la necesidad de evaluaciones frecuentes del nivel de actividad.²⁹

La valoración completa del paciente con AR debe incluir la impresión subjetiva del paciente sobre la actividad de su propia enfermedad, así como marcadores bioquímicos de inflamación, además de la evaluación clínica del médico,^{1,26} ya que de lo contrario puede no concordar con el impacto real de la enfermedad. Los cambios en parámetros de laboratorio, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el factor P-amiloide (SAF-P) no siempre correlacionan con actividad de la enfermedad y el grado de sintomatología en algunos pacientes (particularmente aquellos con artralgia sin flogosis) y mucho menos con la progresión del daño articular.¹⁶ Por otro lado, el componente subjetivo del padecimiento es de tal importancia que puede ser el factor determinante para modificar el tratamiento al afectar de forma importante la calidad de vida, a pesar de que el paciente tiende a sobreestimar la actividad de su enfermedad en términos de morbilidad y daño articular, ya que el dolor no implica necesariamente daño a nivel radiográfico. De forma inversa, el reumatólogo tiende a subestimar el impacto real de la enfermedad al restarle importancia a la percepción particular del paciente sobre ella. De esta forma el componente subjetivo puede alterar la percepción de la severidad de la enfermedad, tanto del clínico como del paciente, aunque se tenga en mente que el número de articulaciones inflamadas correlaciona mejor con progresión radiográfica que el número de articulaciones dolorosas.³

La necesidad de cuantificar el complejo concepto de “actividad” de la enfermedad ha llevado a la creación de múltiples instrumentos para este propósito. Entre ellos destacan DAS28 (*Disease Activity Score 28*), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) y SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) por su uso común y utilidad. Junto con PAS (*Patient Activity Scale*), PASII (*Patient Activity Scale II*) y RAPID-3 (*Routine Assessment of Patient Index Data 3*) conforman los 6

índices sugeridos por la ACR en 2012 para medir la actividad de la enfermedad y junto con la definición booleana introducida como medida compuesta, definir remisión de artritis reumatoide. Todos ellos clasifican sus respectivos resultados como alta, media o baja actividad y remisión, cada una con diferentes valores.³² El DAS original, publicado en 1993 por van der Heijde *et al*, incluye cuatro componentes: una cuenta de 44 articulaciones inflamadas, el índice articular de Ritchie, la VSG y una medida de salud global. Por conveniencia se desarrolló el DAS28, un DAS reducido por Prevoe *et al*, basado en dolor e inflamación en 28 articulaciones sin incluir las de los miembros pélvicos por debajo de las rodillas, y sin considerar el índice articular de Ritchie. Un análisis por el autor original del DAS original y colegas aboga por el uso de una cuenta de 44 articulaciones dado que la exclusión del resto, particularmente las articulaciones de los pies, puede implicar que un paciente con 3 ó 4 articulaciones dolorosas e inflamadas en los miembros pélvicos sea clasificado como en remisión por DAS28, y esto no puede ser compatible con ausencia de actividad de la enfermedad.⁵¹

Tabla 5. Índices compuestos de actividad utilizados en la definición de remisión. *

Instrumento	Niveles de actividad
Patient Activity Scale (PAS) o PASII (rango 0-10)	Remisión: 0 - 0.25 Baja actividad: >0.25 - 3.7 Moderada actividad: >3.7 - <8.0 Alta actividad: ≥8.0
Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3) (rango 0-10)	Remisión: 0 - 1.0 Baja actividad: >1.0 - 2.0 Moderada actividad: >2.0 - <4.0 Alta actividad: ≥4.0
Clinical Disease Activity Index (CDAI) [§] (rango 0-76.0)	Remisión: ≤2.8 Baja actividad: >2.8 - 10.0 Moderada actividad: >10.0 - 22 Alta actividad: >22
Simplified Activity Index (SDAI) [†] (rango 0-86.0)	Remisión: ≤3.3 Baja actividad: >3.3 - ≤11.0 Moderada actividad: >11.0 - ≤26 Alta actividad: >26
Disease Activity Score 28 (DAS28) (ESR) [‡] (rango 0-9.4)	Remisión: <2.6 Baja actividad: ≥2.6 - <3.2 Moderada actividad: ≥3.2 - ≤5.1 Alta actividad: >5.1
Booleana ACR-EULAR: SJC28, TJC28, PGA, ESR	Remisión: todos los parámetros ≤1.

* ESR = velocidad de sedimentación globular (por sus siglas en inglés, *erythrocyte sedimentation rate*); ACR = *American College of Rheumatology*; EULAR = *European League Against Rheumatism*; TJC28 = total de articulaciones dolorosas (de 28, *tender joint count*); SJC28 = total de articulaciones inflamadas (de 28, *swollen joint count*); PGA = valoración global del paciente (*patient global assessment*); EGA= valoración global del examinador (*examiner global assessment*); GH= valoración general del paciente sobre su estado de salud (*global health*).

§ CDAI calculado de acuerdo con la siguiente fórmula: TJC28 + SJC28 + PtGA + EGA.

† SDAI calculado de acuerdo con la siguiente fórmula: TJC28 + SJC28 + PtGA + EGA + CRP.

‡ DAS28-ESR calculado de acuerdo con la siguiente fórmula: $0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \log_e(ESR)$

+0.014 × GH; DAS28-CRP calculado de acuerdo con la siguiente fórmula: $0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.36 \times \log_e(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$

Adaptado de Smolen JS et al, Lancet 2016.

Debido a los avances farmacológicos de la última década, la ambición por completamente evitar el daño producido por AR ha incrementado, por lo que la aplicación de los índices en la práctica diaria se ha implementado no únicamente para medir respuesta a tratamiento, sino para seguimiento continuo con la intención de cuantificar cualquier dato de actividad.⁵² Esta nueva práctica generalizada de utilizar índices estandarizados ha generado la necesidad de fijar metas en el tratamiento y definir cuál es realmente un estado de remisión, ya que esta por parámetros actuales puede permitir cierta actividad por clínica o laboratorio, poniendo en cuestión si el término implica en sí ausencia de progresión de la enfermedad.⁵²

Se considera que todos los índices compuestos a excepción de DAS28 son similarmente válidos. Esta excepción se debe a que mientras las definiciones de remisión por CDAI y SDAI son estrictas y con poco margen de interpretación,¹ por DAS28 una proporción importante de pacientes en 'remisión' persiste con aumento de volumen articular y puntajes alterados en escalas cuyo propósito es evaluar calidad de vida y funcionalidad, como el índice HAQ (*Healthcare Access and Quality Index*, por sus siglas en inglés).⁵² De esta forma se puede hacer una diferencia semántica entre la remisión definida por índices compuestos y remisión clínica, definida como la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria de la enfermedad.⁵³ Por otro lado, la remisión de acuerdo a DAS28-ESR (medida usando la VSG como marcador bioquímico) o DAS28-CRP (usando la PCR) resulta en una alta frecuencia de falsos positivos, especialmente cuando se usa medicamentos que alteran la respuesta de fase aguda o cuando estos se encuentran elevados por comorbilidades, e incluso pueden no concordar entre sí.² Esto no demerita la utilidad del DAS28, porque en sí es más válido para medir inflamación reumatoide que cualquier marcador individual de inflamación (la exclusión de la respuesta de fase aguda en los índices compuestos no afecta negativamente el desempeño del índice)⁵², por que se basa en valores absolutos en una escala continua y no en cambios en porcentajes, su valor es interpretable, y se ha correlacionado su valor con progresión del daño articular (mantener LDA [*low disease activity*, por sus siglas en inglés] por DAS28 <3.2 implica una reducción del 50%). Finalmente, al haber sido una herramienta de evaluación en cohortes y no en pacientes individuales, se usa rutinariamente en ensayos clínicos, lo que permite traducir los datos publicados a la práctica clínica.⁵⁴ Es importante tener esta última observación en mente al utilizar estos instrumentos, ya que la utilidad de cada uno depende del contexto en el que se usa.

Actualmente se recomienda calcular y documentar medidas de actividad de forma rutinaria, cada mes en pacientes con actividad moderada a alta y con menos frecuencia (cada tres a seis meses) en pacientes con LDA sostenida o remisión.²⁴ Esta recomendación se basa en la idea que un monitoreo estandarizado frecuente lleva a ajustes pertinentes y oportunos en tratamiento (estudios CAMERA,³⁹ TICORA,⁴² BROSG,²⁵ BeSt,⁴⁰ entre otros⁵⁴), lo que resulta en menor actividad de la enfermedad y, por ende, menor discapacidad⁵⁵ y morbimortalidad.¹⁸ De forma concreta, un estado de remisión implica mayor capacidad funcional, menos daño estructural, menor número de hospitalizaciones y cirugías articulares.⁵³

Múltiples estudios abogan por una estrategia en la que como objetivo se tenga llegar a remisión, o en su defecto, a la menor actividad de la enfermedad posible,^{1,25,53} lo que resultó en que desde el 2010 la EULAR recomendará la

remisión clínica como la meta primaria del tratamiento.^{33,43,47} Esto en reconocimiento que hay pacientes en los que la meta de remisión puede ser poco factible,⁴⁷ tanto por daño agresivo y prolongado de las articulaciones como por la sintomatología multifactorial en pacientes con comorbilidades.^{28,53} De igual manera, la ACR recomienda una estrategia enfocada en metas (*treat-to-target*, TTT por sus siglas en inglés) sin importar el nivel de actividad de la enfermedad. La ACR y EULAR de forma conjunta han definido ‘remisión’ de forma sencilla como un valor ≤ 1 en número de articulaciones inflamadas, ≤ 1 en número de articulaciones dolorosas, ≤ 1 mg/dL proteína C reactiva (mg/dL) y $\leq 1/10$ en evaluación global del paciente, lo que se conoce como definición booleana de remisión.²⁸

La recomendación de guiar la terapéutica hacia un estado de remisión o en su defecto, hacia baja actividad de la enfermedad trae consigo otro problema: estos dos objetivos son diferentes, y tienen distintos impactos sobre el paciente. Un potencial efecto indeseado de apostar por la remisión es el alto costo asociado al uso de bDMARDs, cuyo uso es más frecuente que cuando el objetivo es llegar a un bajo nivel de actividad.⁵³ Sin embargo es importante recordar, como expuesto previamente, que se puede obtener un bajo nivel de actividad en una buena proporción de los pacientes sin requerir el uso de biológicos, sin olvidar que el uso de los mismos se ha asociado con menor progresión radiográfica.⁴⁰ Dado que la remisión completa y sostenida (sin tratamiento) no es el desenlace típico obtenido, queda una necesidad no cubierta en el tratamiento de AR que requiere estudio.²

Con el objetivo de caracterizar y volver cuantificables la discapacidad y deterioro de calidad de vida que implica vivir con AR, se ha diseñado escalas cuyo uso permite valorar el impacto de las intervenciones terapéuticas en la vida cotidiana del paciente. Entre ellas destacan EuroQoL, HAQ y HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), y SF36 (*36-Item Short Form Health Survey*),⁵⁶ sin embargo hay numerosas y algunas se han adaptado para poblaciones particulares. Estos son comúnmente utilizados en ensayos clínicos y en algunos servicios de salud, pero no son de utilidad para medir actividad de la enfermedad directamente.

En AR el rol de los estudios de imagen ha sido establecido, tanto como auxiliar en el diagnóstico (particularmente cuando el paciente muestra una presentación atípica) como en el seguimiento, y la ausencia de datos de actividad por estudios de imagen se ha postulado como un potencial parámetro de remisión. Esta llamada ‘remisión radiográfica’ trae consigo cuestiones inherentes en cuanto a su definición, utilidad y aplicabilidad. Por un lado, los hallazgos sugestivos de actividad varían de acuerdo con método de imagen utilizado, con diferente validez y correlación clínica.³⁰ Por ejemplo, se ha documentado datos de sinovitis y aumento en vascularidad articular tanto por resonancia magnética (RM) como por ultrasonido en personas sanas y sin clínica articular (originando el concepto de AR preclínica), sin embargo por RM también se puede delimitar áreas de edema óseo como zonas de erosión temprana o futura, que correlacionan con áreas de aumento de volumen articular.² En pacientes con AR en remisión, o incluso en la llamada ‘remisión clínica profunda’ (DAS28 de 1.98), se puede detectar sinovitis subclínica, misma que se asocia con exacerbaciones y progresión radiográfica, una vez más poniendo en cuestión el concepto de remisión.⁵³ El interés en el uso de ultrasonido de forma rutinaria en AR ha generado la definición de remisión sonográfica como la ausencia de señal Doppler (*‘power Doppler signal’*) en cualquier articulación evaluada. Convenientemente, el ultrasonido articular puede cuantificar el grado y extensión de la inflamación sinovial por escala de grises (que caracteriza la morfología y cantidad de sinovitis) y Doppler (que evalúa la vascularidad sinovial)⁵⁷, e incluso predecir recaída en pacientes en remisión al mostrar positividad por Doppler,⁵⁸ sin exponer al paciente a radiación ionizante o a la inconveniencia que implica realizar resonancias magnéticas seriadas. El USG

incluso permite valorar múltiples regiones articulares en una misma consulta de seguimiento, en teoría permitiendo un mejor control,³⁰ sin embargo el enfocar el tratamiento a remisión sonográfica no aporta un beneficio adicional al tratamiento enfocado en remisión clínica o LDA, pero sí se asocia con sobretratamiento² y cambios más frecuentes en la terapéutica (particularmente por reumatólogos con menor experiencia).⁵³

En el estudio ARCTIC (por Haavardsholm *et al*, 2016) se evaluó el desempeño de una estrategia de tratamiento con control rutinario por ultrasonido contra una estrategia TTT convencional. En el mismo no se encontró superioridad de la estrategia guiada por USG en cuanto a remisión sostenida, ausencia de daño radiográfico e inflamación articular, sin embargo el uso rutinario de ultrasonido resultó en una mayor cantidad de pacientes tratados bDMARDs y menos con MTX en monoterapia.⁵⁷ Estos hallazgos fueron expuestos también por el estudio TaSER (Dale *et al*, 2016), encontrando además que el uso habitual de USG altera aproximadamente el 25% de todas las decisiones terapéuticas con respecto a FARMES.³⁰ En este momento no se recomienda basar el cuidado rutinario del paciente con AR por medio de estudios de imagen.

Estrategias de tratamiento

Uno de los avances más importantes en el manejo de AR ha sido la identificación del beneficio obtenido cuando la terapia se norma con la meta de llevar al paciente a remisión (DAS28 <2.6, CDAI ≤2.8, SDAI ≤3.3, definición booleana ACR/EULAR), o en su defecto, a un bajo nivel de actividad (LDA),^{53,54} como ha sido expuesto previamente. Tanto en AR temprana como establecida, la evidencia sugiere que la terapia por metas (TTT, por sus siglas en inglés, 'treat-to-target') incrementa tasas de remisión.⁴⁷ Posterior a la inclusión de la recomendación por parte de EULAR y ACR de guiar el tratamiento con esta estrategia (con el objetivo primario de llegar a remisión),⁴⁷ se documentó que la adherencia a las guías de tratamiento se asocia directamente a los resultados obtenidos en los pacientes tratados.^{38,59,60} Los beneficios de la misma no se limitan a AR de reciente diagnóstico, ya que se ha notado un mejor control de enfermedad tanto en AR temprana como ya establecida,³⁸ sin embargo se ha notado que un adecuado y agresivo control en etapas tempranas se asocia con un menor riesgo de discapacidad a largo plazo y con retraso del daño radiográfico.^{55,59} Por otro lado, podemos esperar que un paciente con índices de actividad consistentemente incrementados presente más daño articular y discapacidad asociada.³

Un control subóptimo de la enfermedad puede ser un factor para sobreuso de medicamentos con el propósito de controlar los síntomas de la enfermedad, si no frenar su progresión, como lo son los antiinflamatorios no esteroideos y esteroides sistémicos. De forma indirecta, un régimen de tratamiento con el cual no se obtiene remisión al menos parcial de la enfermedad es responsable de incrementar el riesgo cardiovascular del paciente al mantener inflamación constante y propiciar uso frecuente de fármacos que por sí mismos lo incrementan.^{23,25} El daño articular causado por una enfermedad persistentemente activa es potenciado por la desmineralización propiciada por el uso crónico de esteroides para contrarrestar los síntomas.²⁵ Como es el caso en muchas otras enfermedades cronicodegenerativas, los esfuerzos enfocados en desarrollar nuevas opciones de tratamiento en artritis reumatoide buscan limitar los efectos secundarios de tratamientos que idealmente controlarán la enfermedad por el mayor tiempo posible, tanto en progresión como en sintomatología.¹ De forma secundaria se intenta la forma de hacer más

conveniente la aplicación del tratamiento, limitando lo más posible la influencia del diagnóstico en el estado de salud del paciente, lo que reditúa en calidad de vida.

El monitoreo estandarizado de la actividad de la enfermedad con el objetivo de lograr LDA resulta en un mejor manejo de pacientes reumáticos en la práctica diaria, ya que permite mantener seguimiento estrecho de inflamación, apoya las decisiones terapéuticas, es útil para determinar si el tratamiento instaurado es útil y/o efectivo, y reduce la probabilidad de sobre-tratamiento, sin embargo se asocia con cambios de FARMEs más frecuentes.⁵⁴ Se ha propuesto que en los casos en los que por índices compuestos se debería de realizar un ajuste, en ocasiones no se realiza por ‘inercia clínica’, por dificultades asociadas al sistema de salud, incluyendo altos costos (particularmente en terapias nuevas) y procesos de autorización para el uso de algunos fármacos, o renuencia por parte del paciente a exponerse a efectos adversos.⁶¹ Aunado a esto, la creciente oferta de FARMEs presenta al clínico la paradoja de una mayor dificultad al momento de ajustar el tratamiento.⁶² Cabe mencionar que las recomendaciones actuales de TTT no abogan por un FARME específico, sino una adherencia estricta sin importar los fármacos disponibles.²⁴ Cuando se utiliza la estrategia de tratamiento guiada por metas, la actividad de la enfermedad debe ser evaluada sistemáticamente para modificar el tratamiento tomando en cuenta los potenciales beneficios y desventajas del régimen terapéutico, cualquiera que este sea.⁵⁴

Además de las ventajas mencionadas, el uso de la estrategia TTT ha demostrado ser costo-efectiva a partir del tercer año de implementación a pesar de representar una inversión adicional cuando se compara con monitoreo y tratamiento convencionales, en pacientes con AR temprana.²¹

AR temprana e importancia del tratamiento temprano

Se ha sugerido que el curso de la enfermedad en pacientes con AR depende en parte del reconocimiento oportuno de las manifestaciones tempranas como propias de una artritis inflamatoria, y que como tal debe ser tratada con fármacos modificadores de la enfermedad. Aunque no se entiende por completo por qué algunos pacientes responden al tratamiento mejor que otros, se ha visto que los pacientes con enfermedad de mayor severidad y aquellos que han fallado a agentes de segunda línea presentan una evolución más agresiva y refractaria a tratamiento.^{19,63} Asimismo, el proceso biológico de la AR cambia temprano en el curso, por lo que los pacientes pueden volverse menos responsivos con el tiempo.⁶³ De esta forma, se entiende que el tratamiento debe instaurarse tan pronto como se diagnostique AR,²⁸ e incluso previo a cumplir criterios de clasificación y así considerándose una artritis indiferenciada de forma temporal. Se ha propuesto incluso el concepto de ‘ventana de oportunidad’, que postula que se obtiene una respuesta clínica superior y mayor potencial de remisión cuando se trata de forma temprana y agresiva con FARMEs,⁹ ya que la actividad de la enfermedad durante los primeros tres meses de tratamiento se relaciona con el estado clínico y radiográfico después del primer año.⁵⁹

III. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

El objetivo primario del presente estudio fue conocer la proporción de pacientes seguidos y tratados por un mínimo de seis meses en la clínica sede que se encuentran en metas de tratamiento (LDA o remisión), cuando son tratados usando la estrategia guiada por metas (TTT). En segunda instancia se pretende describir la población atendida; caracterizar el tratamiento implementado y cuantificar los cambios en reactantes de fase aguda, con el propósito de evaluar el resultado obtenido al implementar TTT en la atención de pacientes con artritis reumatoide temprana o establecida.

La relevancia de este estudio radica en el valor de conocer las características del paciente que padece AR en el contexto en el que se realizó y el estado de su enfermedad en cuanto a nivel de actividad cuando se aplica las estrategias de tratamiento recomendadas en pacientes no seleccionados. Hasta ahora, y como es propio de ensayos clínicos controlados, la información pertinente al tratamiento de AR se ha basado en gran medida en cohortes relativamente homogéneas, lo que permite conocer con mayor precisión la respuesta a tratamientos cuando se elimina otras variables.

La información obtenida de ensayos clínicos es evidentemente valiosa, y en teoría generalizable, pero en un contexto no controlado en el cual los pacientes poseen un gran nivel de variabilidad en cuanto a características sociodemográficas, comorbilidades, preferencias personales y acceso a ciertos tratamientos (usualmente por cobertura de seguro de gastos médicos y poder adquisitivo), aunado a las recomendaciones actuales por organismos de autoridad en la patología permisivas en cuanto a los agentes usados, el clínico se ve frente a múltiples opciones terapéuticas que pueden o no aplicar a un paciente en particular. En la práctica privada, como la analizada en el presente estudio, estas diferencias pueden verse drásticamente exacerbadas, ya que se atiende a pacientes sin importar el estado de cobertura por seguros de gastos médicos y no se encuentran sujetos a afiliación o disponibilidad de servicios de salud públicos. Sin embargo, por lo mismo el tratamiento y las decisiones terapéuticas tienen que ser ajustadas a las posibilidades económicas del paciente.

En estudios previamente mencionados, la estrategia guiada por metas en AR ha demostrado ser efectiva para el control de AR, minimizando el daño articular, reduciendo el riesgo cardiovascular, la discapacidad y mortalidad a largo plazo. También ha demostrado ser costo-efectiva, y por lo tanto preferible particularmente cuando se aplica en servicios de salud públicos. Su impacto a menor escala en pacientes habituales de una clínica privada ha sido menos analizado (especialmente en el contexto de este estudio), y sería por definición poco generalizable, de no ser por que el estudio en sí del estado de la población atendida no solo evalúa la estrategia seguida, sino la calidad del servicio brindado. El monitoreo sistemático y frecuente del nivel de actividad de la enfermedad en los pacientes atendidos usando medidas estandarizadas, como lo son los índices compuestos de actividad, es de importancia no sólo para el paciente, ya que el análisis obtenido puede orientar al clínico en decisiones terapéuticas en su situación particular.

Este estudio apunta hacia la importancia de sistemáticamente evaluar la práctica clínica personal e institucional en el tratamiento de pacientes con AR de la misma manera que se evalúa el nivel de actividad de la enfermedad en pacientes individuales, con el propósito común de disminuir el impacto en cuanto a morbilidad y costo.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

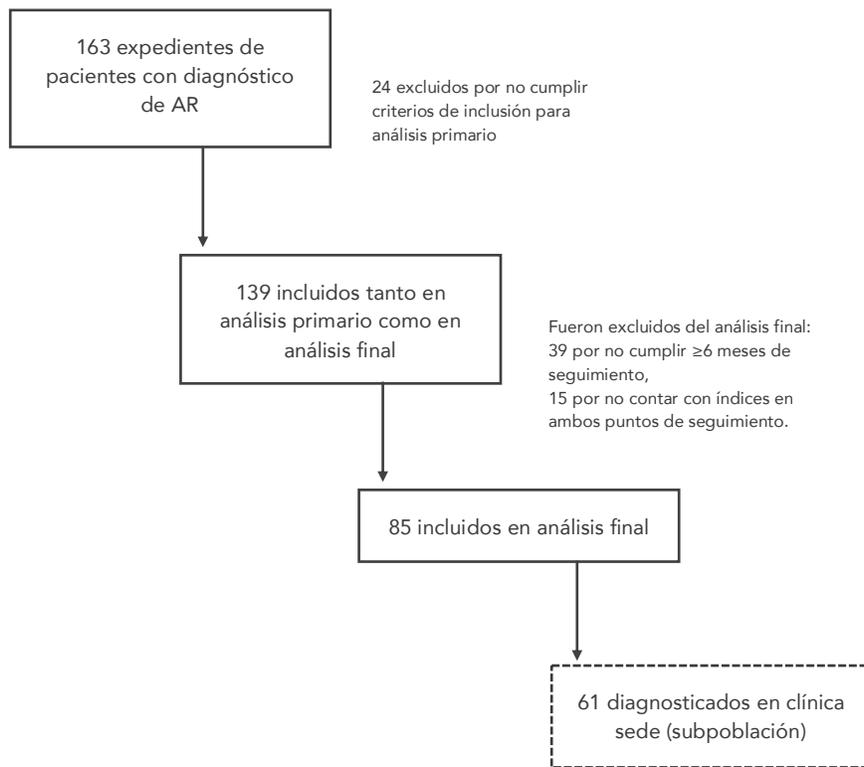
El presente es un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional. Su área de estudio es la clínica, aplicada a un único diagnóstico (artritis reumatoide). No se realizó ninguna intervención terapéutica con su estudio como objetivo, sino se estudió el uso de una estrategia terapéutica ya establecida.

Para su realización se revisó un total de 163 expedientes de pacientes con el diagnóstico de AR. De estos, 54 fueron retirados por no cumplir los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años de edad, con diagnóstico previo o nuevo de artritis reumatoide según criterios de clasificación de ACR 2010 (los pacientes que no cumplían criterios de clasificación al inicio del seguimiento debieron desarrollar características clínicas o bioquímicas que permitieron eventualmente cumplir criterios para ser incluidos en el estudio), que inician seguimiento en la práctica privada sede, y continúan tratamiento para este diagnóstico únicamente en la misma y por el mismo médico (ADB) por seis meses o más. Los expedientes incluidos debieron contar con cuantificación de la actividad de la enfermedad con alguno de los índices compuestos aprobados por ACR/EULAR para este propósito (DAS28, CDAI o SDAI), documentación del tratamiento y marcadores de inflamación en las visitas de seguimiento a considerar. Las observaciones se hicieron en la visita en la que se hace el diagnóstico (en pacientes de nuevo diagnóstico) o se confirma el diagnóstico (en pacientes con diagnóstico establecido) y se inicia tratamiento en la clínica, y la última visita registrada en el expediente. Se tomó la última visita de seguimiento como el actual estado del paciente (*last observation carried forward*).

Los criterios de exclusión aplicados fueron no contar con el expediente médico completo (incluyendo índices de actividad), pacientes con comorbilidades sustanciales que no permitían valoración fidedigna de la enfermedad, y en los cuales el tratamiento de artritis reumatoide no fue realizado exclusivamente en la clínica. Los pacientes diagnosticados con documentación completa que fueron perdidos a seguimiento sin completar seis meses no fueron incluidos en el análisis final, pero sí en el análisis demográfico y de características basales (n=139).

En el análisis final se incluyó 85 pacientes, de los cuales 61 fueron diagnosticados en la clínica. La muestra fue obtenida de expedientes de pacientes en una práctica privada de reumatología, en el Estado de México. Los pacientes fueron atendidos entre el 1° de julio de 2005 y 31 de mayo 2018, según recomendaciones vigentes de tratamiento según EULAR y ACR. Se realizó la revisión de expedientes entre febrero y mayo de 2018. Posterior a la obtención de la muestra inicial, se descartó aquellos expedientes que no cumplieran con los requerimientos para inclusión en el grupo para análisis.

El presente estudio conforma con normas institucionales e internacionales de ética, al contar con consentimiento informado para el uso de los datos consignados en el expediente para este propósito, seguir recomendaciones validadas de tratamiento y por no realizarse alguna intervención terapéutica por motivo del estudio.



V. RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Entre junio de 2005 y mayo de 2018 (155 meses) fueron atendidos 163 pacientes con AR, de los cuales 139 contaron con documentación que permitió su inclusión a un análisis de únicamente la primera observación hecha. 86 de estos 139 pacientes fueron diagnosticados en la clínica (61.87%), 53 (38.13%) habían sido diagnosticados previamente, fuera de la clínica sede. Del universo de 139 pacientes incluidos en el análisis primario, 85 (61.15%) de ellos tuvieron seguimiento por 6 meses o más y documentación de nivel de actividad de la enfermedad en ambos puntos de observación, permitiendo un análisis final derivado de dos visitas de seguimiento.

Tabla 6. Características basales de todos los pacientes incluidos.

	Características basales		
	Todos los pacientes (n=139, 100%)	Pacientes de nuevo diagnóstico (n=86, 61.87%)	Pacientes incluidos en análisis final (n=85, 61.15%)
Edad, años (SD)	51.38 (15.07)	49.45 (15.60)	50.77 (15.64)
Mujeres, n (%)	110 (79.14)	68 (79.07)	71 (83.53)
Tabaquismo actual o previo, n (%)	76 (54.68)	46 (53.49)	45 (52.94)
IMC, kg/m ² (SD)	25.69 (4.34)	25.45 (4.27)	26.03 (4.23)
Factor reumatoide positivo, n (%)	105 (75.54)	58 (67.44)	62 (72.94)
Anti-CCP positivo, n (%)	97 (69.78)	56 (65.12)	58 (68.24)
Seguimiento por ≥6 meses, n (%)	99 (71.22)	68 (79.07)	85 (100)
Mediana seguimiento, meses (IQR)	29 (15-67.5)	27.5 (15-64)	29 (15-66)
Mediana de tiempo de inicio de manifestaciones a diagnóstico, semanas (IQR)	*	21.6 (11.21-53.82)	21.6 (12.07-53.82) [§]

* No se contó con este dato en la mayoría de los pacientes diagnosticados fuera de la clínica sede.

§ Pacientes incluidos en el análisis final diagnosticados en la clínica sede.

El 79.14% de los casos (n=110) perteneció a pacientes femeninos, el 54.68% de los pacientes reportó tabaquismo actual o previo (n=76) y el promedio de índice de masa corporal en todos los grupos se encontró en el rango de sobrepeso. De los 86 pacientes diagnosticados en la clínica, 67.44% resultaron positivos para factor reumatoide (n=58) y 65.12% para anticuerpos anti-CCP (n=56).

El 71.22% (n=99) de los pacientes completaron un mínimo de 6 meses de seguimiento, sin embargo de estos sólo se incluyó a 85 pacientes (61.15%) en el análisis final, con una mediana de 29 meses de seguimiento. En este grupo se obtuvo los datos de los tratamientos implementados y mínimo uno de los índices compuestos validados por la ACR/EULAR en recomendaciones actuales para el monitoreo del nivel de actividad de la enfermedad.

Tabla 7. Tratamiento en pacientes incluidos en análisis final.

Tratamiento en pacientes incluidos en análisis final *		
	Al inicio (n=85)	Al último seguimiento § (n=85)
Glucocorticoides orales, † n (%)	67 (78.82)	30 (35.29)
Monoterapia con csDMARDs, n (%)	46 (54.12)	48 (56.47)
MTX, n (%)	25 (29.41)	24 (28.24)
CQ/HCO, n (%)	0/2 (2.35)	0/3 (3.53)
SSZ, n (%)	6 (7.06)	9 (10.59)
LEF, n (%)	13 (15.29)	12 (14.12)
Terapia con 2 csDMARDs, n (%)	33 (38.82)	16 (18.82)
MTX+CQ/HCO	1/26 (31.87)	7 (8.24)
MTX+SSZ	1 (1.18)	3 (3.53)
SSZ+CQ/HCO	3 (3.53)	1/2 (3.53)
LEF+HCO	2 (2.35)	3 (3.53)
Terapia con >2 csDMARDs, n (%)	0 (0)	1 (1.18)
MTX+SSZ+CQ/HCO	0 (0)	1 (1.06)
Monoterapia con bDMARDs, n (%)	0 (0)	6 (7.06)
ABT	0 (0)	4 (4.71)
CER	0 (0)	1 (1.18)
TOC	0 (0)	1 (1.18)
bDMARD + csDMARD, n (%)	5 (5.88)	8 (9.41)
ABT+SSZ	0 (0)	1 (1.18)
ABT+LEF	0 (0)	1 (1.18)
ADA+MTX	0 (0)	1 (1.18)
ADA+CQ/HCO	0 (0)	1/0 (1.18)
ADA+LEF	0 (0)	1 (1.18)
CER+MTX	0 (0)	1 (1.18)
ETA+MTX	0 (0)	1 (1.18)
RTX+LEF	0 (0)	1 (1.18)
TOC+MTX	1 (1.18)	0 (0)
ADA+MTX+CQ/HCO	1 (1.18)	0 (0)
ADA+MTX+LEF	1 (1.18)	0 (0)
CER+CQ/HCO+LEF	1 (1.18)	0 (0)
TOC+MTX+CQ/HCO	1 (1.18)	0 (0)
Monoterapia con tsDMARDs, n (%)	0 (0)	4 (4.71)
TOF	0 (0)	2 (2.35)
BAR	0 (0)	2 (2.35)
Sin tratamiento ‡	1 (1.18)	2 (2.35)
Total, n (%)	85 (100)	85 (100)

* 85 de los 139 pacientes incluidos en el análisis inicial.

§ LOCF, *last observation carried forward*, se toma en cuenta última cita de seguimiento como estado actual del paciente.

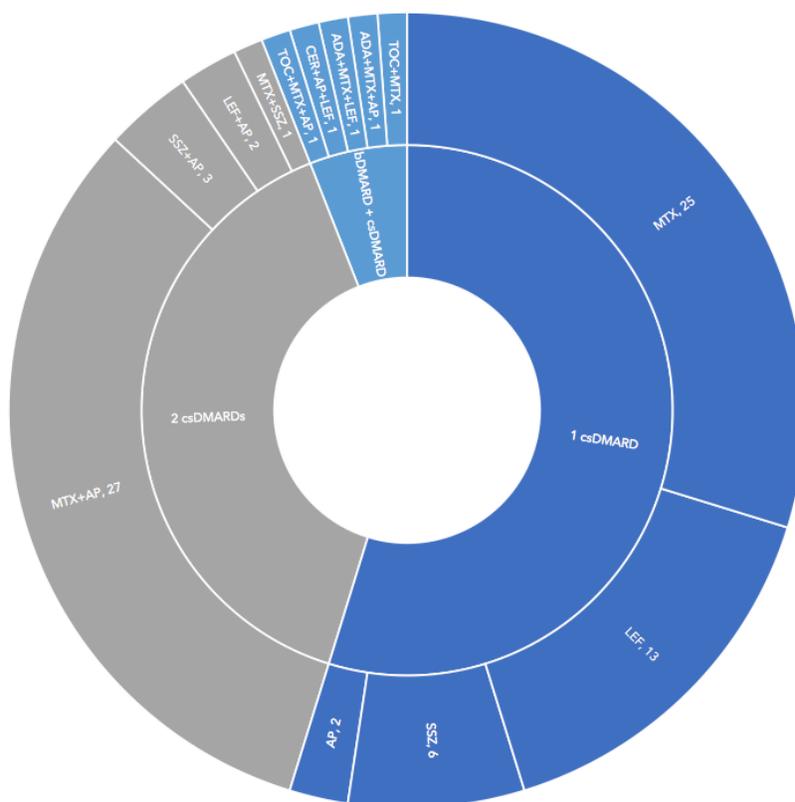
† Todos los esteroides usados se iniciaron con la intención de administrarlos a corto plazo.

‡ Sin incluir AINEs o glucocorticoides.

▫ MTX, metotrexate; CQ/HCO, cloroquina/hidroxicloroquina; SSZ, sulfasalazina; LEF, leflunomida; ABT, abatacept; CER, certolizumab pegol; TOC, tocilizumab; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; RTX, rituximab; TOF, tofacitinib; BAR, baricitinib.

Con respecto a los tratamientos implementados al inicio del seguimiento, se optó por monoterapia en cerca de la mitad de los pacientes (54.16%, n=46), la mayoría de ellos (29.41%, n=25) con metotrexate. A pesar de esto, el régimen de tratamiento individual más comúnmente usado al inicio fue la combinación de metotrexate con un antipalúdico (AP) (31.87%), virtualmente sinónimo con hidroxicloroquina (en 26 de 27 pacientes). En sí el metotrexate fue el fármaco más utilizado, por 57 de los pacientes (67%) al inicio del tratamiento, y 37 (43.53%) para el último punto de observación, de los cuales 36 (63.16%) no lo habían suspendido desde iniciar tratamiento para AR. La dosis máxima de metotrexate tolerada fue en promedio 17.58 mg semanales (SD=2.99), con una mediana de 20 mg. Posterior a seis meses de seguimiento la dosis más frecuentemente empleada fue de 15 mg semanales (media 15.85).

Gráfica A. Tratamiento al inicio de seguimiento.

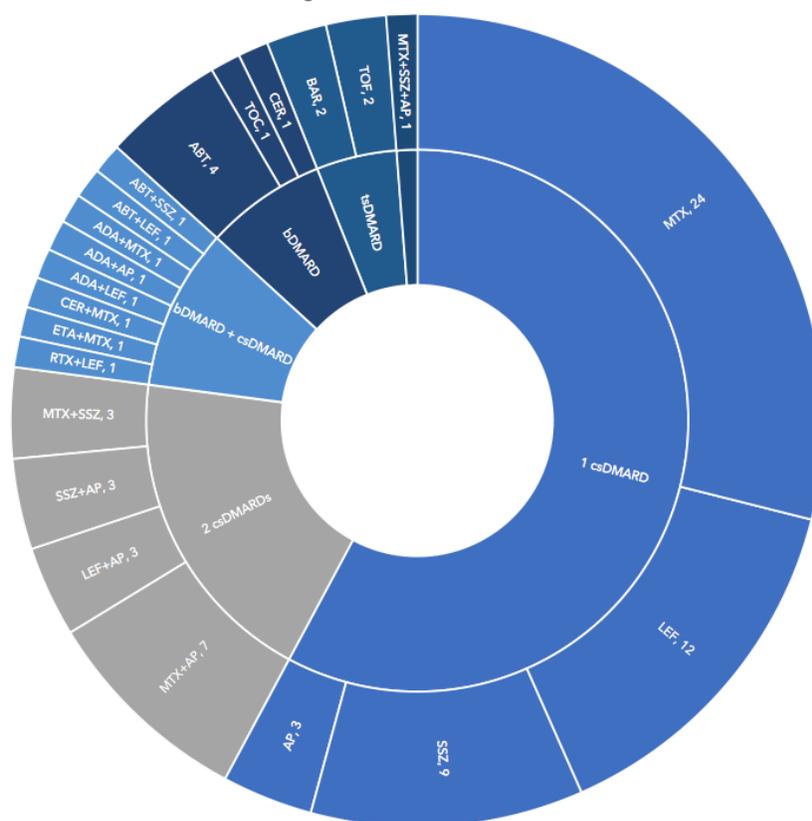


Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo de análisis final fue tratado con las combinaciones de leflunomida con metotrexate o sulfasalazina, y un paciente progresó a una de las combinaciones conocidas como ‘triple terapia’ para el segundo punto de observación.

Cinco pacientes (5.88%) iniciaron seguimiento con combinaciones de FARMES convencionales con biológicos, y ninguno con agentes biológicos en monoterapia. En la última cita de seguimiento, el número total de pacientes en tratamiento biológico se incrementó a 14 (16.47%), siendo abatacept el más utilizado, más frecuentemente en monoterapia (n=4, 4.71%). En un paciente se utilizó rituximab, ya que el paciente contaba con un diagnóstico hematológico maligno sensible a terapia anti-CD20, lo que lo hizo el FARME de elección en este contexto.

Los recientemente incluidos tsDMARDs no fueron utilizados de primera instancia en ningún paciente, pero para la última observación cuatro pacientes se encontraban en tratamiento con inhibidores de JAK (n=4, 4.71%). Siempre fueron utilizados en monoterapia.

Gráfica B. Tratamiento al último seguimiento.



En un paciente no fue posible implementar terapia modificadora de la enfermedad de primera instancia, y dos pacientes se encontraron sin tratamiento para la última cita por intolerancia al tratamiento.

La mayoría de los pacientes (78.82%, n=67) recibió tratamiento con glucocorticoides orales en dosis decreciente con intención de suspenderlos a corto plazo. Sin embargo, para la última visita 30 de ellos continuaban con dosis cotidianas de esteroides (35.29%). Se obtuvo una proporción similar en el subgrupo de pacientes diagnosticados en la clínica (n=50, 80.97% al inicio; n=20, 32.79% al último seguimiento).

Tabla 8. Tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico.

Tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico *				
	Al inicio		Al último seguimiento §	
	n=61	%	n=61	%
Glucocorticoides orales, † n (%)	50	81.97%	20	32.79%
Monoterapia con csDMARDs, n (%)	36	59.02%	40	65.57%
MTX, n (%)	20	32.79%	20	32.79%
CQ/HCO, n (%)	2	3.28%	3	4.92%
SSZ, n (%)	5	8.20%	8	13.11%
LEF, n (%)	9	14.75%	9	14.75%
Terapia con 2 csDMARDs, n (%)	23	37.70%	11	18.03%
MTX+CQ/HCO	20	32.79%	4	6.56%
MTX+SSZ	0	0.00%	3	4.92%
SSZ+CQ/HCO	3	4.92%	2	3.28%
LEF+HCO	0	0.00%	2	3.28%
Terapia con >2 csDMARDs, n (%)	0	0.00%	0	0.00%
Monoterapia con bDMARDs, n (%)	0	0.00%	3	4.92%
ABT	0	0.00%	2	3.28%
CER	0	0.00%	1	1.64%
bDMARD + csDMARD, n (%)	2	3.28%	4	6.56%
ABT+SSZ	0	0.00%	1	1.64%
ABT+LEF	0	0.00%	1	1.64%
ADA+MTX	0	0.00%	1	1.64%
CER+MTX	0	0.00%	1	1.64%
ADA+MTX+CQ/HCO	1	1.64%	0	0.00%
TOC+MTX+CQ/HCO	1	1.64%	0	0.00%
Monoterapia con tsDMARDs, n (%)	0	0.00%	1	1.64%
BAR	0	0.00%	1	1.64%
Sin tratamiento ‡	0	0.00%	2	3.28%
Total, n (%)	61	100.00%	61	100.00%

* 61 de los 85 pacientes incluidos en el análisis inicial.

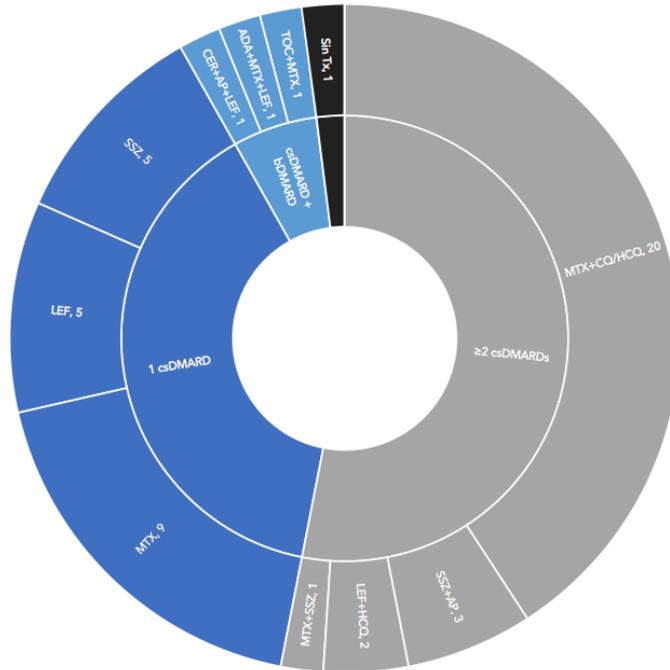
§ LOCF, *last observation carried forward*, se toma en cuenta última cita de seguimiento como estado actual del paciente.

† Todos los esteroides usados se iniciaron con la intención de administrarlos a corto plazo.

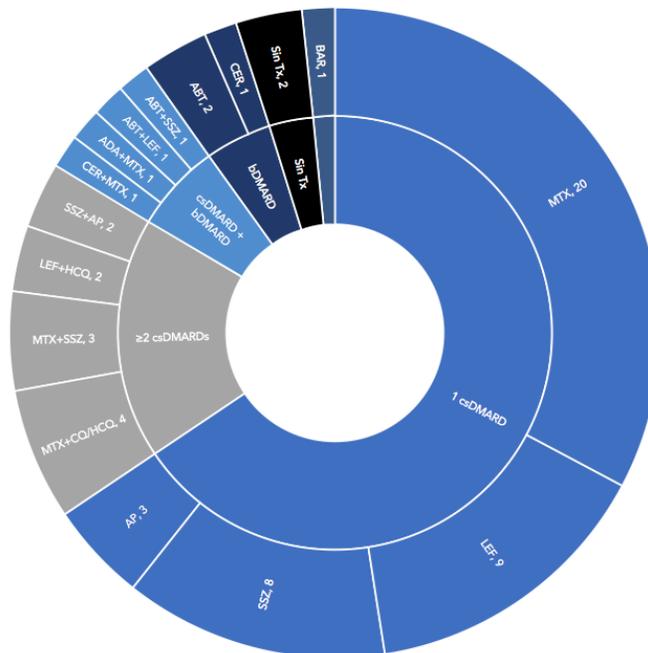
‡ Sin incluir AINEs o glucocorticoides.

▫ MTX, metotrexate; CQ/HCO, cloroquina/hidroxicloroquina; SSZ, sulfasalazina; LEF, leflunomida; ABT, abatacept; CER, certolizumab pegol; TOC, tocilizumab; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; RTX, rituximab; TOF, tofacitinib; BAR, baricitinib.

Gráfica C. Tratamiento al inicio en pacientes de nuevo diagnóstico.



Gráfica D. Tratamiento al último seguimiento en pacientes de nuevo diagnóstico



Se cuantificó la cantidad de FARMes utilizados en los pacientes seguidos por ≥ 6 meses, obteniendo una media de 2.38 FARMes de cualquier categoría por paciente, dos FARMes convencionales (media 1.99) por paciente por el tiempo total de seguimiento.

Tabla 9. FARMes utilizados durante el seguimiento en pacientes incluidos en análisis final.

FARMes utilizados durante el seguimiento *		
	μ (rango)	media, IC [§]
csDMARDs por paciente, mediana (rango)	2 (1-4)	1.99 \pm 0.21
bdDMARDs por paciente, mediana (rango)	0 (0-3)	0.33 \pm 0.06
tsDMARDs por paciente, mediana (rango)	0 (0-2)	0.06 \pm 0.14
Total, mediana (rango)	2 (0-7)	2.38 \pm 0.32

* Alguna vez usados (*ever used*) en pacientes incluidos en el análisis final.

§ Todas $p < 0.05$.

En cuanto a las mediciones de reactantes de fase aguda registradas en el expediente clínico, se encontró una velocidad de sedimentación globular media de 16.33 mm/h (SD 11.97) en la primera visita y 14.95 mm/h (9.72), con una diferencia de 1.38 mm/h entre medias, sin embargo esta reducción no fue estadísticamente significativa ($p=0.471$). De igual manera se notó una reducción estadísticamente no significativa ($p=0.143$) en niveles de proteína C reactiva, de 1.06 mg/dL (SD 1.26) a 0.76 mg/dL.

Tabla 10. Reactantes de fase aguda e índices de actividad en pacientes incluidos en análisis final.

Reactantes de fase aguda e índices de actividad						
	Al inicio (n=85)	Último seguimiento (n=85)	- \bar{d}	t [†]	df*	p
Reactantes de fase aguda						
VSG media, mm/h (SD)	16.33 (11.97)	14.95 (9.72)	-1.38	0.722	124	0.471
PCR media, mg/dL (SD)	1.06 (1.26)	0.76 (1.08)	-0.305	1.475	120	0.143
DAS28						
Media, puntaje (SD)	3.24 (1.46)	2.70 (1.38)	-0.542	2.286	141	0.024
HDA, n (%)	9 (12.00)	3 (4.41)				
MDA, n (%)	27 (36.00)	20 (29.41)				
LDA, n (%)	10 (13.33)	11 (16.18)				
Remisión, n (%)	29 (38.67)	35 (51.47)				
Total, n (%)	75 (100)	68 (100)				
SDAI						
Media, puntaje (SD)	13.92 (14.22)	7.67 (8.83)	-6.24	2.203	41	0.033
HDA, n (%)	9 (30.00)	2 (3.28)				

MDA, n (%)	5 (16.67)	13 (21.31)				
LDA, n (%)	7 (23.33)	21 (34.43)				
Remisión, n (%)	9 (30.00)	25 (40.98)				
Total, n (%)	30 (100)	61 (100)				
CDAI						
Media, puntaje (SD)	15.05 (13.76)	7.85 (9.12)	-7.206	2.935	57	0.005
HDA, n (%)	10 (25.64)	4 (5.63)				
MDA, n (%)	11 (28.21)	16 (22.54)				
LDA, n (%)	7 (17.95)	25 (35.21)				
Remisión, n (%)	11 (28.21)	28 (39.44)				
Total, n (%)	39 (100)	71 (100)				
Nivel de actividad más alto obtenido [§]						
HDA, n (%)	16 (18.82)	5 (5.88)	-11 (-12.94%)			
MDA, n (%)	27 (31.76)	24 (28.24)	-3 (-3.52%)			
LDA, n (%)	16 (18.82)	25 (29.41)	9 (10.59%)			
Remisión, n (%)	26 (30.59)	31 (36.47)	5 (5.88%)			
Total, n (%)	85 (100)	85 (100)	-			
Pacientes en metas de tratamiento, † n (%)	42 (49.41)	56 (65.88)	14 (16.47)			

* df, grados de libertad (*degree of freedom*).

§ Se tomó en cuenta el resultado más alto obtenido si se aplicó más de un índice a un determinado paciente.

† Pacientes en remisión o con bajo nivel de actividad.

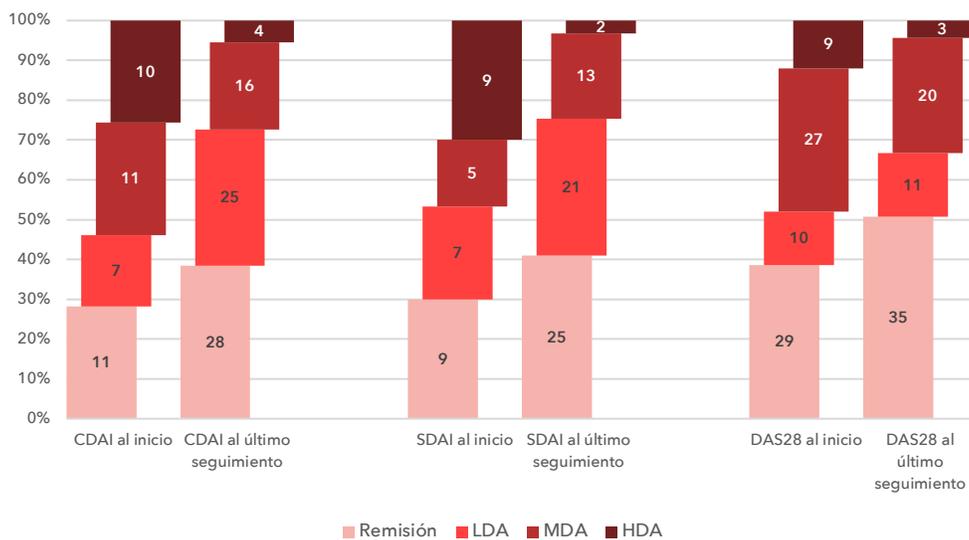
‡ Análisis realizado con la prueba t de Student.

Los resultados obtenidos de las valoraciones de nivel de actividad de la enfermedad se obtuvieron de forma diferente entre los pacientes. En general, el índice más consistentemente utilizado fue DAS28 (146 mediciones en total) y el menos implementado fue SDAI (con 91 mediciones registradas). Al inicio del seguimiento, la medición en la mayoría de los pacientes se realizó utilizando el índice DAS28 (n=75, 88.24%), mientras que en la última visita de control la mayoría fue valorada usando CDAI (n=71, 83.53%). Los resultados recabados fueron clasificados y tabulados por grados de severidad según los parámetros del índice utilizado, tomando los tres índices como clínicamente equivalentes en línea con recomendaciones de ACR/EULAR.

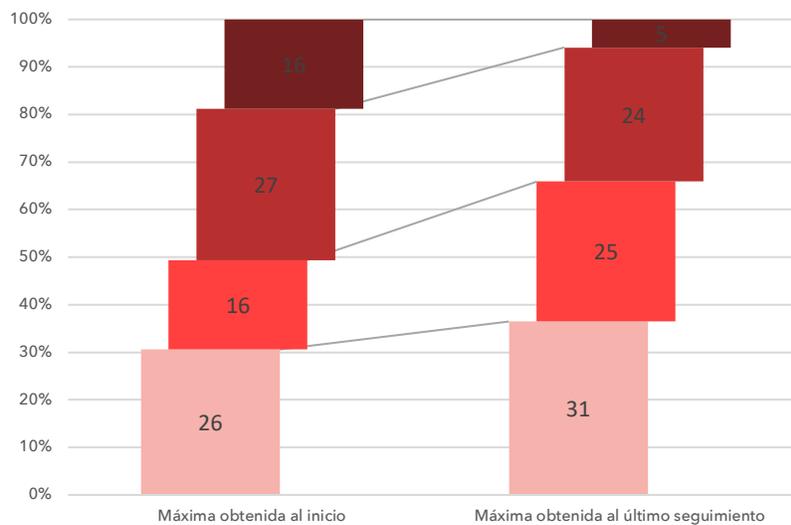
Se notó una reducción estadísticamente significativa de las medias del puntaje obtenido en cada uno de los índices implementados entre observaciones, de 0.542 puntos en DAS28, 6.24 puntos en SDAI y 7.206 puntos en CDAI (todas $p < 0.05$). Como medida para evitar el sesgo de la diferente sensibilidad de cada una de las escalas para ciertos componentes individuales del índice (por ejemplo, el peso de la VSG en DAS28 o la omisión de reactivos de fase aguda en CDAI), se tomó el resultado más alto obtenido en cuanto a grado de severidad en caso de haberse implementado múltiples índices en el mismo paciente. Posterior a este ajuste, se encontró que 42 pacientes al inicio (49.41%) y 56 pacientes al último seguimiento (65.88%) se situaron aún así en nivel bajo de actividad o remisión, o sea, en metas de tratamiento. Cerca de la mitad (n=43, 50.59%) de los pacientes se mantuvieron en la misma categoría que en la que iniciaron, de los cuales 12 (14.12%) siempre estuvieron en remisión por índices, y uno nunca

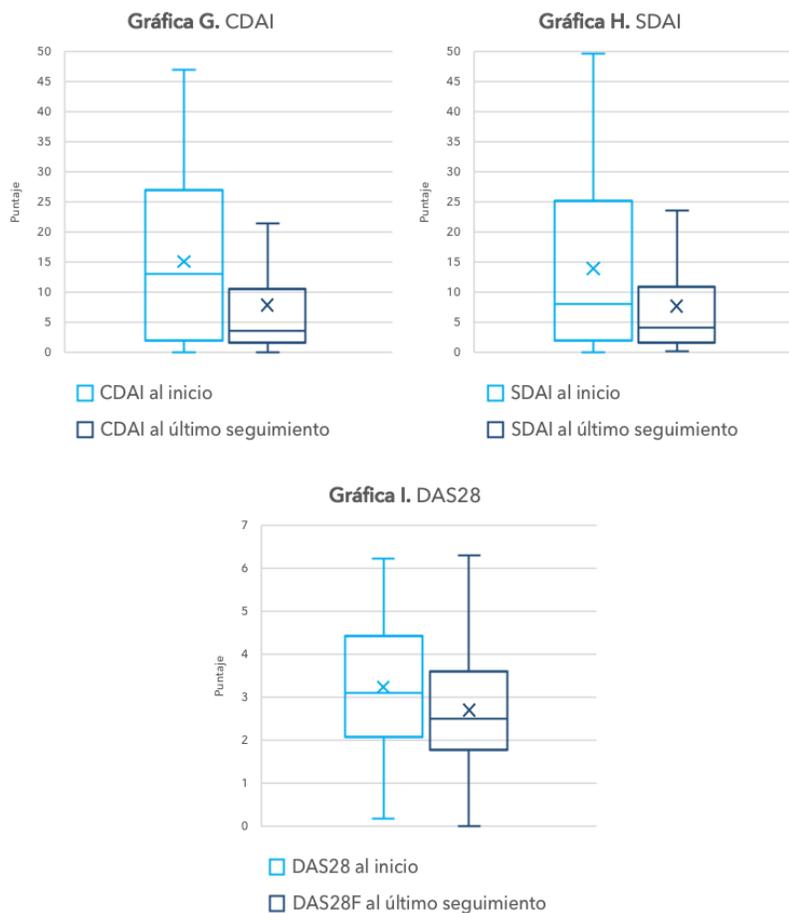
logró salir de un alto nivel de actividad. Al final del seguimiento, 32 pacientes (37.65%) obtuvieron un mejor estatus en cuanto a categoría, y 10 (11.76%) empeoraron.

Gráfica E. Índices compuestos de actividad en pacientes incluidos en análisis final



Gráfica F. Máximo valor obtenido por ICA





En los pacientes de nuevo diagnóstico incluidos en el análisis final se observó una vez más una reducción predeciblemente estadísticamente no significativa en reactantes de fase aguda, a razón de 2.87 mm/h ($p=0.202$) para VSG y 0.35 mg/dL ($p=0.166$) de PCR. Al igual que en el resto de los pacientes, se encontró reducciones estadísticamente significativas en puntajes de índices de actividad, de 0.74 puntos en DAS28 ($p<0.01$), 7.24 en SDAI ($p<0.05$) y 8.01 en CDAI ($p<0.01$). 45.9% de los pacientes tenía un nivel bajo de actividad o remisión al inicio del seguimiento ($n=28$), y 72.13% ($n=44$) al último seguimiento. Al usarse el resultado más alto obtenido, se observó que 22 pacientes (30.07%) se mantuvieron en el mismo nivel de actividad al inicio y al último seguimiento, ocho de ellos en remisión (13.11%). La mayoría de los pacientes que cambiaron de categoría en la última observación, 26 de ellos lo hicieron hacia la mejoría (42.62%) y 13 (21.31%) hacia mayor severidad.

Tabla 11. Reactantes de fase aguda e índices de actividad en pacientes de nuevo diagnóstico.

Pacientes de nuevo diagnóstico: reactantes de fase aguda e índices de actividad						
	Al inicio (n=61)	Último seguimiento (n=61)	-Δ	t [‡]	df*	p
Reactantes de fase aguda						
VSG media, mm/h (SD)	17.11 (11.67)	14.24 (9.63)	-2.87	1.286	87	0.202
PCR media, mg/dL (SD)	1.11 (1.26)	0.76 (1.15)	-0.35	1.394	89	0.166
DAS28						
Media, puntaje (SD)	3.30 (1.48)	2.56 (1.32)	-0.74	2.704	101	0.008
HDA, n (%)	7 (12.73)	2 (4.08)				
MDA, n (%)	21 (38.18)	10 (20.41)				
LDA, n (%)	6 (10.91)	10 (20.41)				
Remisión, n (%)	21 (38.18)	27 (55.1)				
Total, n (%)	55 (100)	49 (100)				
SDAI						
Media, puntaje (SD)	14.34 (14.94)	7.10 (9.15)	-7.24	2.196	35	0.035
HDA, n (%)	8 (32.00)	2 (4.55)				
MDA, n (%)	3 (12.00)	6 (13.64)				
LDA, n (%)	7 (28.00)	17 (38.64)				
Remisión, n (%)	7 (28.00)	19 (43.18)				
Total, n (%)	25 (100)	44 (100)				
CDAI						
Media, puntaje (SD)	15.30 (14.04)	7.29 (9.54)	-8.01	2.777	45	0.008
HDA, n (%)	8 (26.27)	4 (7.55)				
MDA, n (%)	8 (26.67)	8 (15.09)				
LDA, n (%)	6 (20.00)	20 (37.74)				
Remisión, n (%)	8 (26.67)	21 (39.62)				
Total, n (%)	30 (100)	53 (100)				
Nivel de actividad más alto[§]						
HDA, n (%)	13 (21.31)	4 (6.56)	-9 (-14.75)			
MDA, n (%)	20 (32.79)	13 (21.31)	-7 (-11.48)			
LDA, n (%)	11 (18.03)	22 (36.07)	11 (18.03)			
Remisión, n (%)	17 (27.87)	22 (36.07)	5 (8.20)			
Total, n (%)	61 (100)	61 (100)	-			
Pacientes en metas de tratamiento,† n (%)	28 (45.90)	44 (72.13)	16 (26.23)			

* df, grados de libertad (degree of freedom); 95% IC, intervalo de confianza 95%.

§ Se tomó en cuenta el resultado más alto obtenido si se aplicó más de un índice a un determinado paciente.

† Pacientes en remisión o con bajo nivel de actividad.

‡ Análisis realizado con la prueba t de Student.

Los resultados y su análisis estadístico fueron recopilados en Excel 2016 de Microsoft para Mac, analizados con Excel 2016 y SPSS ver. 21 de IBM usando la prueba t de Student para variables no pareadas.

VI. DISCUSIÓN

Población

En el grupo estudiado se encontró que el porcentaje de mujeres atendidas en la clínica (79.14%) es discretamente menor al reportado en un estudio de atención a AR en países latinoamericanos, con un porcentaje de mujeres atendidas reportado en 86.8%. Asimismo, tomando el mismo estudio como referencia, la edad de inicio de las manifestaciones en promedio fue 41.7 años de edad (SD +13), mientras que en los pacientes diagnosticados en la clínica tuvieron en promedio 49.45 años de edad (SD +15.6) al momento de diagnóstico.¹⁵

Se encontró positividad para factor reumatoide en el 75.54% (n=105) del total de pacientes atendidos, y en 67.44% (n=58) de los pacientes diagnosticados en la clínica, similar a los valores reportados en la literatura, de aproximadamente 70-80% de positividad en AR.⁶⁴ Con respecto a positividad contra anticuerpos anti-CCP, el 69.78% de todos los pacientes (n=97) y el 65.12% de los diagnosticados en la clínica (n=52) resultaron positivos, consistente con la frecuencia de 50-70% reportada en la literatura.²

Seguimiento

Los pacientes seguidos por más de 6 meses fueron observados durante una mediana de 29 meses en general con un rango intercuartil de 15 a 67.5 meses, y en aquellos diagnosticados en la clínica la mediana fue de 27.5 meses con un rango intercuartil de 15 a 64 meses. Ya que la mediana del tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico en los pacientes diagnosticados en la clínica fue de 21.6 semanas, y en su mayoría menos de un año de previo a concretarse el mismo (rango intercuartil 11.21-53.82), se puede inferir que la mayoría de los pacientes en los que se hace el diagnóstico tenían un tiempo de debut clínico a diagnóstico menor a un año. Esto se refleja en la mayor cantidad de pacientes de nuevo diagnóstico en el rango aceptable de actividad de la enfermedad por índices compuestos posterior al inicio del tratamiento (sin importar la estrategia implementada), ya que se ha establecido que los pacientes con menor tiempo de evolución tienen menos daño articular irreversible y presentan una respuesta más drástica al tratamiento, por lo que la magnitud de su mejoría se puede deber en gran medida al menor tiempo de evolución de la enfermedad.

Glucocorticoides

La mayoría de los pacientes estudiados fueron inicialmente manejados con glucocorticoides en espera del efecto terapéutico retardado del FARME implementado. El 81.97% (n=50) de los pacientes que fueron diagnosticados en la clínica y seguidos por más de seis meses continuaban con glucocorticoides orales al momento de la última observación o reiniciaron glucocorticoides en algún punto entre los dos puntos de seguimiento. El presente estudio

no cuenta con los datos o el poder para identificar el patrón de uso de glucocorticoides o cuantificar el efecto de su uso sobre los índices de actividad.

FARMEs

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de inicio fue con metotrexate, lo que se encuentra de acuerdo con recomendaciones actuales, ya que es el medicamento de elección en primera instancia. Consistente con lo que se ha reportado en la literatura, el metotrexate parece ser el csDMARD con mayor tasa de adherencia, ya que el 63.16% de los pacientes que iniciaron seguimiento con metotrexate continuaban con el fármaco para el último punto de observación, situación que no ocurrió a este grado con los otros fármacos utilizados. Este dato presenta la problemática que no se cuenta con un grupo tratado con otro csDMARD para discernir si la adherencia al metotrexate se debe al fármaco en sí o al hecho que es el FARME con el que la mayoría inicia tratamiento modificador de la enfermedad y es, por ende, con el que mayor respuesta puede potencialmente alcanzar.

La dosis máxima promedio de metotrexate tolerada fue 17.58 mg (mediana 20 mg) semanales, y la dosis más utilizada fue de 15 mg semanales posterior a seis meses de seguimiento. Esta dosis es menor a la recomendada por ACR/EULAR, de idealmente 25 mg a la semana (máximo 30 mg), similares a la recomendada en China (20 mg/semana) y mayor a la de Japón (16 mg/semana). No se cuenta con un estudio farmacológico sobre la dosis óptima de MTX en poblaciones como la estudiada, sin embargo estas dosis inferiores fueron suficientes para obtener un efecto terapéutico satisfactorio en una buena proporción de pacientes sin requerir escalar el tratamiento, y frecuentemente permitiendo retirar otros medicamentos del régimen terapéutico.

En una gran proporción, el metotrexate fue coadministrado con hidroxiclороquina, tanto en pacientes diagnosticados en la clínica como en los que ya traían el diagnóstico. Por mucho el antipalúdico de uso más frecuente fue hidroxiclороquina por un mejor perfil de seguridad al de la cloroquina, sin embargo algunos pacientes recibieron cloroquina en vez de hidroxiclороquina por ser más común su disponibilidad en programas de seguridad social, de donde algunos pacientes obtienen los medicamentos para su enfermedad.

La mayoría de los pacientes que progresaron de monoterapia con csDMARDs a terapia combinada lo hicieron escalando tratamiento a una combinación con dos csDMARDs, únicamente un paciente fue progresado a triple terapia. Esto es consistente con recomendaciones actuales, ya que actualmente se prefiere considerar el inicio de un tratamiento biológico o dirigido sintético posterior a uno o dos tratamientos con FARMEs convencionales y no esperar falla a una combinación más compleja de csDMARDs o manejo secuencial prolongado con los mismos. En los pacientes con un manejo más complejo al inicio del seguimiento, o sea los que contaban con múltiples medicamentos o medicamentos de segunda línea, al implementarse tratamiento en la clínica se tendió a simplificar el mismo. Es decir, aquellos pacientes que iniciaban seguimiento en la clínica con manejo combinado con csDMARDs tendían a reducir el número de fármacos en el régimen para la última observación, y los pacientes con tratamiento biológico que aparte recibían csDMARDs redujeron el número de csDMARDs coadministrados con el

agente biológico. Se favoreció el uso de tsDMARDs sobre bDMARDs al usarse en monoterapia en pacientes diagnosticados en la clínica sede.

Los pacientes diagnosticados en la clínica en general no usaron bDMARDs o tsDMARDs de inicio, a excepción de dos pacientes, uno en tratamiento con adalimumab y otro con tocilizumab, ambos con metotrexate y un antipalúdico. Estos pacientes fueron de los primeros diagnosticados en la clínica, previo a la implementación generalizada de índices compuestos de actividad, y habían escalado tratamiento para cuando se realizó la primera medición. No se excluyó a estos dos pacientes, ya que el enfoque del estudio no fue analizar la respuesta a diferentes medicamentos, ni la aplicación de tratamiento guiado por metas únicamente en pacientes con AR temprana (a pesar de que una proporción significativa de los pacientes lo fueron).

El promedio de los pacientes utilizó 2.38 FARMes durante el tiempo de seguimiento, que en los pacientes incluidos para este cálculo fue de 29 meses como mediana, con un rango intercuartil de 15-64 meses, ninguno usando más de 6 FARMes. En vista de las recomendaciones actuales, en las cuales la mayoría de los pacientes iniciarían con un csDMARD y probablemente continuarán con un segundo antes de progresar a un bDMARD/tsDMARD, aunadas a la drástica diferencia de costo y disponibilidad entre csDMARDs y bDMARDs/tsDMARDs, el número significativamente mayor de csDMARDs alguna vez usados por paciente es esperado (media de 1.99 para csDMARDs vs 0.33 y 0.06 para bDMARDs y tsDMARDs, respectivamente).

Reactantes de fase aguda

En línea con lo reportado en la literatura, la reducción en los valores de reactantes de fase aguda (VSG y PCR) no correlaciona consistentemente de forma estadísticamente significativa con la respuesta obtenida a tratamiento. Esta discrepancia se debe en parte a la falta de especificidad de VSG y PCR para la inflamación producida por comorbilidades y un estado proinflamatorio basal. En el presente estudio no se explora el peso de los marcadores de inflamación en los índices individuales o su efecto en la correlación entre CDAI y SDAI, índices idénticos salvo por la inclusión de la PCR en el cálculo de SDAI.

Índices compuestos de actividad

Al momento de la primera observación, el nivel de actividad de la enfermedad fue valorado utilizando DAS28 en la mayoría de los pacientes (n=65, 88.24%). Esto es esperado, dado que fue el primer índice validado de uso general para monitoreo rutinario en pacientes con AR. Para el último seguimiento el más usado fue CDAI, probablemente por ser el índice más fácil de aplicar al no requerir resultados de laboratorio para su cálculo, y de uso común posterior a su inclusión a recomendaciones actuales.

Se observó una reducción estadísticamente significativa en los valores de todos los índices compuestos de actividad en todos los pacientes estudiados al implementarse tratamiento con una estrategia guiada por metas, lo que es

esperado dado que previamente los pacientes no recibían tratamiento (si fueron de nuevo diagnóstico) o no llevaban control rutinario. Sin embargo, esto aunado a la tendencia a simplificación del régimen de tratamiento, sugiere que en pacientes con diagnóstico previo la tendencia es a menor actividad con menor número de medicamentos cuando se inicia la estrategia TTT.

Al usar el nivel más alto obtenido en los pacientes en los que se haya utilizado más de un índice se obtiene una estimación más conservadora de la reducción en la actividad de la enfermedad sin importar el índice usado. En general, iniciaron seguimiento con niveles bajos de actividad o incluso remisión. Esto es notable, porque en el caso de los pacientes de nuevo diagnóstico implica que en ese punto una proporción importante de los pacientes presentaba clínica y bioquímicamente suficiente actividad de la enfermedad para permitir que se considerara el diagnóstico, pero simultáneamente se le clasificara en remisión por índices compuestos. Esto es contraintuitivo y una vez más expone su falta de exactitud para clasificar un paciente propiamente en remisión. La magnitud de la discrepancia entre la remisión calculada con los índices utilizados y la remisión 'real' no fue el propósito del estudio y con los datos obtenidos no puede ser estimada.

Se observó que incluso por la estimación más conservadora, cerca de dos tercios de los pacientes (65.88%) tratados en la clínica sede por seis meses o más alcanzan la meta de tratamiento (LDA o remisión) cuando son tratados con la estrategia guiada por metas.

VII. CONCLUSIONES

La aplicación de las estrategias validadas en la práctica cotidiana, y la evaluación constante de los resultados obtenidos, deben ser elementos esenciales en el manejo de la artritis reumatoide. Mientras los beneficios de la estrategia TTT han sido ampliamente demostrados en cohortes controladas correlacionados con índices de actividad, poco ha sido documentado acerca de su efectividad al aplicarse en la comunidad, con pacientes heterogéneos no seleccionados, en diferentes posibilidades de acceder o tolerar los tratamientos propuestos.

El presente estudio presenta información longitudinal sobre la actividad de la enfermedad y los tratamientos implementados en una cohorte para la cual no hay resultados publicados previamente (pacientes con AR en el contexto privado en un país de América Latina). En el se representa el comportamiento clínico medido por índices compuestos de actividad de un grupo de pacientes con seguimiento en una clínica privada siguiendo una estrategia guiada por metas, sin importar el régimen particular de tratamiento usado. Se analizó una muestra de un tamaño suficiente, que permitió establecer de forma estadísticamente significativa una reducción en niveles de actividad y describir los patrones de uso de medicamentos cuando los pacientes tienen diferentes posibilidades para acceder a ciertas modalidades de tratamiento y no han sido seleccionados por sus características individuales, o sea del ‘mundo real’.

El impacto del estudio se ve limitado por ser monocéntrico, y muchos de los resultados derivados de su muestra no pueden ser generalizados a la población con artritis reumatoide en el medio en el que fue realizado. Como punto de comparación, el estudio de Larmore *et al* (2017)⁶¹ analizó la respuesta subjetiva de 1,570 pacientes con el diagnóstico de AR con iTNFs a tratamiento de forma longitudinal retrospectiva a 12 meses de la cohorte del registro CORRONA (>160 prácticas privadas y académicas en 40 estados de EEUU). Sin embargo, esto reduce la diferencia interobservador al momento de valorar subjetivamente la actividad de la enfermedad del paciente. Debido a esto, puede ser interpretado como un sucedáneo del desempeño de la clínica en el tratamiento para este padecimiento, suponiendo que la mayoría de los pacientes son adherentes al tratamiento instaurado.

Según las recomendaciones actuales de tratamiento y monitoreo, se debe realizar la valoración del nivel de actividad en los pacientes con AR con un índice compuesto de actividad validado de forma rutinaria y realizar cambios en el tratamiento tomando en cuenta el resultado sin olvidar las condiciones particulares de cada paciente. Cualquier cambio en el tratamiento se efectúa con el propósito de reducir el nivel de actividad, y de forma consecuente, la morbimortalidad y costos asociados. El grado en el que cualquier servicio de salud que atienda pacientes con AR reduzca estos parámetros se puede considerar una medida de calidad y usarse para emitir recomendaciones a nivel institucional y personal en cuanto a la atención brindada. El estudio de la implementación generalizada de índices compuestos de actividad, registro de tratamientos utilizados y comorbilidades sería de utilidad para esclarecer la eficacia de regímenes de tratamiento que en ocasiones no han sido comparados entre ellos en el contexto de un ensayo clínico controlado. Un registro a gran escala de los resultados obtenidos permitiría identificar centros de excelencia en la atención de AR y establecer un estándar para su tratamiento y modificar planes de salud a nivel institucional.

A pesar de que los índices compuestos de actividad utilizados incluyen un elemento subjetivo como parte de sus parámetros, el presente estudio no contempla otros instrumentos para la valoración de calidad de vida, como RAPID-3 o HAQ-DI. Esto es una importante limitación para valorar la efectividad de cualquier intervención terapéutica, ya que idealmente se incluiría como variable en un estudio diseñado para evaluar una respuesta a tratamiento.

Con estas consideraciones en cuenta, se deriva la conclusión que el tratamiento guiado por metas es efectivo en la reducción de niveles de actividad de la enfermedad en pacientes con AR en la población estudiada. Se encontró que el FARME más frecuentemente indicado al iniciar tratamiento específico fue metotrexate en monoterapia o en combinación con hidroxicloroquina a dosis menor (sin embargo efectiva) que la recomendada por ACR/EULAR. Posterior a más de seis meses de tratamiento cerca de un tercio de los pacientes requirió manejo con glucocorticoides orales. La reducción en marcadores de inflamación no correlacionó de forma estadísticamente significativa con la reducción observada en índices compuestos de actividad.

VIII. REFERENCIAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370(9602):1861-1874. doi:10.1016/S0140-6736(07)60784-3
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(1):27-42. doi:10.1016/j.berh.2006.08.011
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;1580-1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
5. Batún-Garrido JADJ, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE, Hernández-Núñez E, Olán F. Association between leptin and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2017. doi:10.1016/j.medcli.2017.10.020
6. Savic S, Mistry A, Wilson AG, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: A rare but potentially important subgroup of diseases. *RMD Open*. 2017;3(2). doi:10.1136/rmdopen-2017-000550
7. Pérez-Román DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):599-606. doi:10.1007/s00296-017-3910-3
8. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):621-641. doi:10.1016/j.berh.2008.04.003
9. Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: How persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):1-9. doi:10.1186/s13075-015-0697-z
10. Salazar-Mejía CE, Galarza-Delgado DÁ, Colunga-Pedraza IJ, et al. Relación entre productividad laboral y características clínicas de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2018;(xx). doi:10.1016/j.reuma.2017.12.006
11. Ramírez-Florencio M, Jiménez-Morales S, Barbosa-Cobos RE, López-Cano DJ, Ramírez-Bello J. High frequency of mutant thiopurine S-methyltransferase genotypes in Mexican patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017. doi:10.1007/s10067-017-3955-4
12. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Díaz C, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in latin america. *Arthritis*. 2012;2012:371909. doi:10.1155/2012/371909
13. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3-6. doi:10.3899/jrheum.100951
14. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, et al. Prevalence of comorbidities in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1507-1511. doi:10.1007/s00296-017-3769-3
15. Sánchez E, García de la Torre I, Sacnún M, et al. Effects of Amerindian Genetic Ancestry on Clinical Parameters and Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2017;jrheum.160485. doi:10.3899/jrheum.160485
16. Barbosa-Cobos RE, Lugo-Zamudio G, Flores-Estrada J, et al. Serum substance P: an indicator of disease activity and subclinical inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017. doi:10.1007/s10067-017-3929-6
17. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):965-973. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233
18. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: The crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):582-589. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.018
19. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):627-633.

doi:10.1136/ard.2003.011395

20. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-318. doi:10.1056/NEJMoa1303006
21. Cárdenas M, de la Fuente S, Castro-Villegas MC, et al. Cost-effectiveness of clinical remission by treat to target strategy in established rheumatoid arthritis: results of the CREATE registry. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1627-1632. doi:10.1007/s00296-016-3583-3
22. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-68. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204223
23. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-331. doi:10.1136/ard.2009.113696
24. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
25. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. Aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005;9(34).
26. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1009-1019. doi:10.1002/art.20941
27. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: Comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology*. 2002;41(12):1367-1374. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1367
28. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
29. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):638-643. doi:10.1136/ard.2009.123976
30. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: The results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1043-1050. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208941
31. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, MacAluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(9):708-712. doi:10.1136/ard.54.9.708
32. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi:10.1002/art.39480
33. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-975. doi:10.1136/ard.2009.126532
34. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 Year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712-1720. doi:10.1016/S01406736(12)60027-0
35. Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):27-34. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205489
36. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1331-1339. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204788
37. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: A double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203440

38. Goekoop-Ruiterman YPM. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406. doi:10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
39. Verstappen SMM, Jacobs JWG, Van Der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: Aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1443-1449. doi:10.1136/ard.2007.071092
40. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381-3390. doi:10.1002/art.21405
41. Visser K, Van Der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094-1099. doi:10.1136/ard.2008.092668
42. Grigor C, Capell H, Stirling a., McMahon A, Lock P, Vallance R. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;354:263–9.
43. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
44. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-28. doi:10.1136/ard.2008.101766
45. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204021
46. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O’Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-862. doi:10.1038/nrd.2017.201
47. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, et al. The clinical effectiveness and Cost-Effectiveness of Treat-To-Target strategies in rheumatoid arthritis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(71):1-258. doi:10.3310/hta21710
48. Guidelines N. Tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously viously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. *Nice.* 2016;(January):1-81.
49. Brenol C V., Nava JIG, Soriano ER. Proper management of rheumatoid arthritis in Latin America. What the guidelines say? *Clin Rheumatol.* 2015;34:51-55. doi:10.1007/s10067-015-3016-9
50. Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, et al. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2017;37(11):1789-1798. doi:10.1007/s00296-017-3780-8
51. Landewé R, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: A comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):637-641. doi:10.1136/ard.2005.039859
52. Aletaha D, Smolen JS. Remission of rheumatoid arthritis: Should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6 SUPPL. 43).
53. Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):282-287. doi:10.1097/BOR.0000000000000484
54. Fransen J, Moens HB, Speyer I, Van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: A multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1294-1298. doi:10.1136/ard.2004.030924
55. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, et al. Impact of Initial Aggressive Drug Treatment with a Combination of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on the Development of Work Disability in Early Rheumatoid Arthritis: A Five-Year Randomized Followup Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):55-62. doi:10.1002/art.11436
56. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(2):123-130. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.001

57. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016;354:i4205. doi:10.1136/bmj.i4205
58. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predicts flare and progressive bone erosion in rheumatoid arthritis patients with clinical remission: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(11):2010-2018. doi:10.3899/jrheum.160193
59. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Early clinical response to treatment predicts 5-year outcome in RA patients: Follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1099-1103. doi:10.1136/ard.2010.137943
60. Fransen J, Laan RFJM, Van Der Laar MAFJ, Huizinga TWJ, Van Riel PLCM. Influence of guideline adherence on outcome in a randomised controlled trial on the efficacy of methotrexate with folate supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1222-1226. doi:10.1136/ard.2003.018861
61. Larmore CJ, Boytsov NN, Gaich CL, et al. Examination of Patient-Reported Outcomes in Association with TNF-Inhibitor Treatment Response: Results from a US Observational Cohort Study. *Rheumatol Ther*. 2018. doi:10.1007/s40744-017-0092-0
62. Fraenkel L, Nowell WB, Michel G, Wiedmeyer C. Preference phenotypes to facilitate shared decision-making in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017:annrheumdis-2017-212407. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212407
63. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):22-29. doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9
64. Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1473-1483. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.003

IX. AGRADECIMIENTOS

Un buen médico no nace de la nada. No se manifiesta del éter, no ocurre al azar y no aprende de libros las cualidades que lo hacen bueno, y lo distinguen de los matasanos que lo rodean. Un aspirante al calificativo de “bueno” no puede valerse de su conocimiento y esfuerzo únicamente, requiere de ejemplos y dirección. Requiere maestros que lo orienten hacia el criterio, el tacto y la rectitud en una profesión que trasgrede los límites entre lo personal y lo profesional, no conoce horarios ni condiciones, y mantiene a los que la practican en contante exposición a lo que es natural y propio del ser humano temer. Necesita patrones que seguir mientras nada contra corriente, que le muestren que la ignorancia es inmoral cuando uno se hace llamar doctor. Yo tuve cuatro grandes médicos que me han enseñado como proceder, practicar y mantenerme a flote en el transcurso de mi primer posgrado, por lo que les tengo gran cariño y admiración.

El Dr. Alejandro Díaz Borjón en primer lugar, por el conocimiento, por permitirme ser una mosca en la pared de su consultorio, absorbiendo cómo se deben de hacer las cosas, y orientando mi curiosidad profesional y académica hacia la reumatología; por aguantarme; por aconsejarme tanto en medicina como en lo personal.

El Dr. Efraín Díaz Jouanen, por permitirme el enorme privilegio de ser alumno de uno de los grandes médicos mexicanos y maestro de la reumatología, y un completo tipazo. Si algo tengo de finura en mi modo de practicar medicina se debe a él. Le agradezco especialmente la paciencia y el interés que tiene por la formación de nuevos buenos médicos, mismos que ha tenido para la mía.

El Dr. Isaac Raffoul, que a pesar de ser un médico excepcional, su cualidad cardinal y claramente evidente es su personalidad. Una persona cultísima y de altísima calidad, un ejemplo de templanza y calidez, responsable de los momentos más disfrutables de la residencia. Universalmente adorado por sus residentes.

El Dr. Carlos Mitrani, de las mejores personas que conozco. De él se aprende lo más difícil de todo lo que se debe aprender en la residencia, lo intangible. Que está bien sentir el sufrimiento ajeno, cómo convertirlo en compasión y evitar la apatía por sobreeposición, cómo no colapsar en el intento, cómo defender a los propios y denunciar lo indefensible.

A estos grandes médicos les tengo una gran deuda de gratitud, y son merecedores de mi afecto y profundo respeto. Sin embargo, por encima de todos, mi papá ha sido y seguirá siendo mi ejemplo máximo de como tratar al prójimo, cultivar las habilidades propias, apreciar las cualidades ajenas y a conducirme con integridad. En gran medida es el responsable de mi incapacidad para no tolerar el sufrimiento ajeno, y el origen de mi vocación. Su generosidad y gran labor como padre me han permitido llegar hasta este grado de desarrollo académico y persona. Esta tesis, al igual que mis estudios de posgrado, son dedicados a él, el hombre más íntegro y cariñoso, al que debo todo.

Dr. Jorge D. Torres Pelayo