

CORRELACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA (LABORATORIO) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) TEMPRANA EN RESPUESTA AI USO DE INHIBIDOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI TNF); ETANERCEPT

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO, JUAN CARLOS ADARMES BETANCOURT, CI 17.455.504, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

Autor:

JUAN CARLOS ADARMES BETANCOURT

Médico cirujano

Residente de Postgrado de Medicina Interna I.A.H.U.L.A.

Tutor:

HUMBERTO RIERA

Especialista en Reumatología

Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Doctor en Medicina

Médico Jefe de la Unidad de Reumatología del IAHULA

Cotutor:

MARITZA QUINTERO

Especialista en Reumatología

Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Doctora en Medicina

Médico Adjunto de la Unidad de Reumatología del IAHULA

Asesor Metodológico:

MARIFLOR VERA

Especialista en Medicina Interna

Profesor Agregado de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Laboratorio Multidisciplinario de Investigaciones Clínico Epidemiológica (lab-MICE)

FRANCISCO SALCEDO

TSU estadísticas de la Salud

INDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria.	10
Agradecimiento	11
Resumen	12
Abstract.	13
Introducción	14
Planteamiento del problema	16
Objetivos general y específicos	17
Antecedentes	19
Marco conceptual	22
Sistema de variables	29
Diseño del estudio	30
Muestra	30
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión	31
Materiales y Procedimientos	32
Análisis estadístico	34
Recursos humanos e institucionales	35
Análisis de resultados	36
Discusión	78
Conclusiones	84
Recomendaciones	86

Bibliografía	87
Anexo I	93
Anexo II	95
Anexo III	96
Anexo IV	99

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Distribución por Genero de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	36
Tabla 2 Distribución por Grupo de Edad de los pacientes con AR evaluado evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	38
Tabla 3: Ocupación de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	40
Tabla 4 Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Tiempo de Evolución de la enfermedad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	42
Tabla 5: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la VSG de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	44
Tabla 6: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la PCR de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	46
Tabla 7: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Anti CCP de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	48
Tabla 8: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del RA Test de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	50

Tabla 9: Compromiso Articular (Hombro) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	52
Tabla 10: Compromiso Articular (Codo) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	54
Tabla 11: Compromiso Articular (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	56
Tabla 12: Compromiso Articular (MCF) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	58
Tabla 13: Compromiso Articular (IFP) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	59
Tabla 14: Compromiso Articular (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	60
Tabla 15: Compromiso Articular Sinovitis (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	62
Tabla 16: Compromiso Articular Sinovitis (MCF) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	64
Tabla 17: Compromiso Articular Sinovitis (IFP) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	65
Tabla 18: Compromiso Articular Sinovitis (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	66
Tabla 19: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la Escala Visual Análoga del Dolor de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	68

Tabla 20: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del DAS28 de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	70
Tabla 21: Tratamiento de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	72
Tabla 22: Relación Índice DAS 28 al Inicio vs Índice DAS 28 al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	73
Tabla 23: Relación VSG al Inicio vs VSG al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	75
Tabla 24: Relación VSG al Inicio vs EVA Inicial de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	76
Tabla 25: Relación VSG Final vs EVA Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	77

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N° 1: Distribución por Genero de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	37
Gráfico N° 2: Distribución por Grupo de Edad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	39
Gráfico N° 3: Ocupación de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	41
Gráfico N° 4: Máximo media y desviación estándar delTiempo de Evolución de la Enfermedad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	43
Gráfico N° 5: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la VSG de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	45
Gráfico N° 6: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la VSG de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	47
Gráfico N° 7: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del AntiCCP de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	49
Gráfico N° 8: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del RA Test de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	51

Gráfico N° 9: Compromiso Articular (Hombro) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	53
Gráfico N° 10: Compromiso Articular (Codo) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	55
Gráfico N° 11: Compromiso Articular (muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	57
Gráfico N° 12: Compromiso Articular (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	61
Gráfico N° 13: Compromiso Articular Sinovitis (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013.	63
Gráfico N° 14: Compromiso Articular Sinovitis (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013.	67
Gráfico N° 15: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la escala EVA de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	69
Gráfico N° 16: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del DAS28 de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	71
Gráfico N° 17 Relación Índice DAS 28 al Inicio vs Índice DAS 28 al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013	74

DEDICATORIA

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios y la Virgen Santísima, por haberme dado fuerza y valor para culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mis padres, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mi novia Marlin Grissell, por su apoyo incondicional en el transcurso de mi carrera universitaria, por compartir momentos de alegría, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con ella.

A mis hermanos, que con sus consejos me ha ayudado a afrontar los retos que se me han presentado a lo largo de mi vida.

Agradezco a mi familia quienes con su ayuda, cariño y comprensión han sido parte fundamental de mi vida.

A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

Juan C. Adarmes B.

AGRADECIMIENTOS

A Dios padre, Dios Hijo y Dios Espíritu Santo, quien me mantuvo sano y con ánimo para culminar este proyecto.

A la ilustre Universidad de Los Andes al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y a la Unidad de Reumatología del IAHULA por permitirme formarme como médico, especialista y colaborar con mi trabajo de grado y a los doctores Humberto Riera, Maritza Quintero (coordinadores de esta investigación) y Luisa Betancourt, por darme su apoyo, amistad y confianza, siendo excelentes personas y compañeros de trabajo.

A mis profesores del postgrado de Medicina Interna, especialmente a la doctora Tibisay Molina, por su dedicación, entrega y ética hacia cada uno de nosotros inculcando amplia experiencia profesional y personal.

A la doctora Indira Briceño, mi maestra y amiga, por darme el ánimo, por sus enseñanzas que me ayudaron a crecer personal y profesionalmente.

A mis compañeros del postgrado, ahora mis grandes amigos, porque un gran equipo hace la diferencia, gracias por permanecer juntos en esta gran experiencia.

A mis pacientes, la razón de este esfuerzo.

Juan C. Adarmes B.

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) Temprana es una enfermedad inflamatoria que compromete tres o más articulaciones, sin trauma previo, con compromiso de Metacarpo y Metatarsofalángicas , rigidez matinal de treinta minutos o más y elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) , la Proteína C Reactiva (PCR) y Factor Reumatoide (FR) positivo. Para diagnosticar precozmente a los pacientes con AR existen nuevos criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo 2010. Las estrategias terapéuticas y la mayor efectividad de los nuevos fármacos biológicos, como los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Anti TNF); Etanercept han aumentado el porcentaje de remisiones en la AR. **OBJETIVO:** correlacionar la clínica y la paraclínica (laboratorio) en pacientes con artritis reumatoide (AR) temprana en respuesta al uso de inhibidor del factor de necrosis tumoral (Anti TNF); Etanercept **METODOLOGÍA:** Es un estudio observacional mixto, por estudios transversales sucesivos donde en cada corte se hace la correlación clínica y paraclínica, en pacientes con criterios para AR. **RESULTADOS:** 25 pacientes adultos, de ambos géneros con AR temprana que iniciaron terapia con Etanercept dos veces por semana, Metotrexate y ácido fólico semanal. AINES y prednisona en algunos casos. Los pacientes se evaluaron al inicio del tratamiento, a los 3 meses, 6 meses y 12 meses. El 96 % sexo femenino, entre la cuarta y sexta década, procedentes de Mérida en 60%, de ocupación entre oficios del hogar y profesionales; 60%, con un tiempo de evolución de la enfermedad de $11,16 \pm 7,59$ meses, la VSG y PCR mostraron un descenso progresivo en las evaluaciones (de 34,04 a 24,56 mm/h con una $p: 0,000$ y 37.47 a 4.48 mg/dl con una $p: 0,000$ respectivamente), tanto el Antipéptido Cíclico Citrulinado (ANTI-CCP) como el FR disminuyeron sus valores al final del estudio; $p: 0,196$ y $p: 0,360$ respectivamente, mejoría clínica de las artralgiyas y sinovitis, la Escala Visual Análoga (EVA) y el Score de Actividad de Enfermedad 28 (DAS 28) mostraron disminución notable ($p:0,000$ y $p: 0,000$ respectivamanete). **Conclusiones:** El Etanercept demostró buena respuesta clínica en todos los pacientes, con un DAS28 y EVA muy satisfactorio. El FR y el AntiCCP no disminuyeron significativamente

PALABRAS CLAVE: Artritis Reumatoide Temprana, Criterios ACR/EULAR 2010, Etanercept

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory Early committing three or more joints , without previous trauma , with commitment Metacarpophalangeal and metatarsophalangeal , morning stiffness thirty minutes or more , and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), Protein C-reactive (CRP) and rheumatoid factor (RF) positive . To diagnose patients with early RA are new criteria proposed by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism 2010 . Therapeutic strategies and increased effectiveness of new biological drugs , such as inhibitors of Tumor Necrosis Factor (Anti- TNF) Etanercept have increased remission rates in RA. OBJECTIVE: To correlate the clinical and paraclinical (laboratory) in patients with rheumatoid arthritis (RA) early in response to the use of inhibitor of tumor necrosis factor (anti TNF) Etanercept METHODOLOGY : We performed an observational mixed by successive cross-sectional studies where in each cut is made and paraclinical clinical correlation in patients with criteria for RA. RESULTS : 25 adult patients of both genders with early RA who started therapy with etanercept twice weekly , weekly methotrexate and folic acid . NSAIDs and prednisone in some cases. Patients were evaluated at baseline , at 3 months , 6 months and 12 months. 96% female , between the fourth and sixth decade , from Merida in 60 % occupancy between home and professional offices , 60 % with a duration of illness of 11.16 ± 7.59 months , ESR and CRP showed a progressive decrease in assessments (from 34.04 to 24.56 mm / h with $p : 0.000$ and 37.47 to 4.48 mg / dl with a $p : 0.000$ respectively) , both the Cyclic citrullinated -peptide (ANTI -CCP) as the FR decreased their values at the end of the study , $p = 0.196$ and $p = 0.360$ respectively , clinical improvement of arthralgia and synovitis , Visual Analog Scale (VAS) and the disease Activity Score 28 (DAS 28) showed significant decrease ($p : 0.000$ and $p : 0.000$ respectively) . Conclusions: Etanercept showed good clinical response in all patients, with a very satisfying DAS28 and EVA. The FR and did not significantly decrease antiCCP

KEYWORDS: Early Rheumatoid Arthritis , Criteria ACR / EULAR 2010 , Etanercept

INTRODUCCION:

Las enfermedades reumáticas son una de las causas más frecuentes de discapacidad y dolor crónico, con un gran impacto para los individuos, los sistemas de salud, los sistemas de asistencia social y los costos; comparables con los que ocasiona la enfermedad coronaria. Se reconoce además que el dolor lumbar es la causa más frecuente de quejas músculo esqueléticas, siendo también importantes la osteoartritis, la Artritis Reumatoide (AR) y la osteoporosis ¹ La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por inflamación y daño de las articulaciones², que afecta alrededor del 0.5% a 1% de la población general, de distribución universal. Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad y afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque su mayor pico de incidencia es entre las mujeres de 35 a 55 años.^{3,4} Compromete la membrana sinovial de las articulaciones y los tendones, con aumento de la morbimortalidad, siendo la capacidad funcional el principal predictor de muerte. ⁵ En la etiología se ha planteado la hipótesis del inicio de la inflamación sinovial mediada por mecanismo no antígenos específicos de la inmunidad innata, con producción de citoquinas inflamatorias las cuales tienen un rol patogénico fundamental y son hoy la base de las nuevas terapias biológicas ⁶. A partir del año 2010 los reumatólogos disponen de nuevos criterios para diagnosticar precozmente a los pacientes con artritis reumatoide; criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo; ACR/EULAR ⁷

Los anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP o ACPA) ⁸, constituyen un nuevo marcador de AR, parecen ser muy específicos de AR, y se asocian con una enfermedad agresiva y erosiva; representan una ventaja por sobre el Factor Reumatoide (FR), pues tienen una mayor especificidad para el diagnóstico de AR, alrededor de 90% ⁹. La relación entre inflamación crónica y daño articular ha sido bien establecida con los marcadores de inflamación VSG y PCR. ^{10,11,12} Otra herramienta diagnóstica es el DAS28 (Disease activity score DAS28); útil para la monitorización clínica, con el conteo de 28 articulaciones inflamadas y dolorosas, como índice de actividad. ^{13,14} En los últimos años, las estrategias terapéuticas y la mayor efectividad de nuevos fármacos Biológicos; que también pertenecen a los como los Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF): Etanercept, Adalimumab, Infliximab, han aumentado el porcentaje de remisiones en la AR. ¹⁵ Diversos trabajos apoyan la idea de iniciar terapia biológica en combinación con Metotrexate; a pacientes con AR que debuten su enfermedad con parámetros de actividad muy severos ¹⁶⁻¹⁹. El Metotrexate se usa en el tratamiento de la AR, ²⁰ como terapia remisiva ²¹, principalmente en pacientes con AR de pobre pronóstico y en el cual sugieren el uso de un biológico en combinación con Metotrexate como lo reflejan los estudios BEST y COMET. ^{17,22} Son consideradas las siguientes variables predictivas de pobre pronóstico en AR; seropositividad (Factor Reumatoide), sexo femenino, erosiones presentes a través de Rx, Ultrasonido o Resonancia Magnética, mayor número de articulaciones comprometidas, más de 6 semanas de evolución de la enfermedad VSG elevada y anti-CCP elevado ^{9, 23}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se han producido una serie de cambios en el escenario de la AR, donde podemos destacar cambios en los tratamientos disponibles, cambios en los biomarcadores de la AR (aparición y estandarización de los anti CCP), cambios en los objetivos terapéuticos (búsqueda de la remisión) y cambios en la estrategia terapéutica. Es por ello que EULAR y ACR crearon un conjunto de criterios que aplicados a un grupo de pacientes con sinovitis de reciente comienzo y mayor riesgo de presentar una enfermedad persistente y/o erosiva y con ello, detectar aquellos pacientes que pueden beneficiarse del inicio de tratamiento con FARME de manera temprana y así evitar un daño estructural articular irreversible e incapacidad funcional, con la consiguiente repercusión socio-económica en dichos pacientes. En este contexto se evaluó la respuesta al medicamento biológico con parámetros clínicos y de laboratorio.

Por lo anteriormente expuesto se llevó a cabo un estudio observacional mixto por estudios transversales sucesivos, que permitió evaluar en forma precoz a los pacientes con diagnóstico de AR temprana, bajo tratamiento con Anti-TNF (Etanercept) mediante la correlación de pruebas de laboratorio (Velocidad de Sedimentación Globular; VSG, Proteína C Reactiva; PCR, Factor Reumatoide; FR, Anti Péptidos Cíclicos Citrulinados; (Anti- CCP o ACPA) y clínicas Escala Visual Análoga; (EVA) y el Score de Actividad de Actividad de Enfermedad con el conteo de 28 articulaciones; (DAS28) en la consulta de Reumatología del IAHULA en el periodo de febrero 2012 a marzo 2013.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Correlacionar la clínica y la paraclínica (laboratorio) en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) temprana en respuesta al uso inhibidor del factor de Necrosis Tumoral (Anti TNF); Etanercept

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar los aspectos demográficos más relevantes de los pacientes con diagnóstico de AR
2. Evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad para el momento del diagnóstico de AR
3. Evaluar los parámetros de laboratorio de inflamación articular (VSG. y P.C.R) en pacientes con AR tratados con fármacos Inhibidores Del Factor De Necrosis Tumoral (Etanercept)
4. Evaluar los parámetros de laboratorio Factor Reumatoide y Anti-CCP en pacientes con AR, tratados con fármacos Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Etanercept)
5. Evaluar el compromiso articular (artralgia y sinovitis) desde el punto de vista clínico, en hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de manos y rodillas en pacientes con AR tratados con fármacos Inhibidores Del Factor De Necrosis Tumoral (Etanercept)

6. Evaluar dolor articular mediante la Escala Visual Análoga (EVA) en pacientes con AR tratados con fármacos Inhibidores Del Factor De Necrosis Tumoral (Etanercept)
7. Evaluar actividad de enfermedad en pacientes con AR mediante el DAS 28 tratados con fármacos Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Etanercept)
8. Evaluar la respuesta al el tratamiento con Etanercept en los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA
9. Evaluar la relación del DAS 28 al inicio y al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA.
10. Evaluar la relación de la VSG al inicio y al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA.
11. Evaluar la relación entre la VSG y la EVA al inicio del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología-IAHULA..
12. Evaluar la relación entre la VSG y la EVA al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología-IAHULA.

ANTECEDENTES

En la siguiente tabla se resumen los trabajos publicados más destacados en la última década, principalmente relacionados con la correlación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y AR, los marcadores serológicos para AR (FR y Anti-CCP) y fármacos modificadores de la AR (Metotrexate, Etanercept)

TABLA1. ESTUDIOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON AR: LABORATORIO, ENBREL Y METOTREXATE.

Titulo	Autor/Año/País	Materiales y Métodos	Resultados y Conclusiones
Valor de las pruebas de laboratorio en la predicción temprana de la artritis reumatoide Vol.. 47, N º 2, 15 de abril de 2002, pp 155-165	Saraux A y otros. 2001 Francia	Estudio observacional prospectivo 270 pacientes con AR temprana se determino la sensibilidad y especificidad del FR entre los pacientes con AR y sin AR	Factor reumatoide IgM por ELISA, el anticuerpo antikeratina IgM y el test de latex fueron las pruebas fuertemente asociadas con AR. Estas 3 pruebas descartan que un paciente tenga o no AR.
Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide Revista Cubana de Medicina N47 Vol 3 ciudad de la Habana julio-sep 2008	Elena Kokuinal; Araceli Chicoll y otros 2008 Cuba	Estudio transversal con 209 pacientes con AR , los indicadores siguientes: FR por aglutinación del látex , FR por inmunoturbidimetría Automatizada FR-T, VSG, PCR, DAS28, índice de discapacidad funcional (HAQ) y la presencia de erosiones radiológicas.	El 77 % de los pacientes positivos de FR-A y el 73 % de los positivos para el FR-T presentaron erosiones radiológicas, 38 % negativos para el FR-A y al 14 % de los negativos para el FR-T Se encontró correlación entre las cifras del FR por ambos métodos y las de VSG, PCR, DAS28 y HAQ Niveles altos del FR se corresponden con un grado mayor de inflamación y destrucción articular en la AR

<p>Valor diagnóstico de anticuerpos contra péptidos citrulinados anti-cíclicos en pacientes con artritis reumatoide Hospital Universitario de Tesalia Musculoskeletal Disorders 2007, 8:37 doi: 10.1186/1471-2474-8-37</p>	<p>Loannis Alexiou y col. Grecia 2007</p>	<p>Estudio transversal. Evaluaron Anticcp y Factor Reumatoide en 155 pacientes con AR, 178 con otra patología reumática y 100 pacientes donantes de sangre</p>	<p>La sensibilidad del anti-CCP y el FR fue del 63 % y 59.1% respectivamente. La especificidad fue 95 % y 91,2% respectivamente. Los anticuerpos anti-CCP están relacionados con daño radiológico y articulaciones inflamadas. Conclusión: los anti-CCP tienen mejor valor diagnostico que FR y su correlación con el daño radiologico</p>
<p>La utilidad diagnostica de los anti-CCP, FR y VSG en pacientes con AR erosiva y no erosiva Clinical &Developmental Immunology, September 2005; 12(3): 197–202 Italia</p>	<p>O. Shovman, y col. Italia 2005</p>	<p>Estudio transversal en 60 pacientes con AR que evaluo la utilidad diagnostica de las variables de laboratorio; anti-CCP, FR, VSG y PCR en pacientes con AR erosiva y no erosiva</p>	<p>Títulos elevados de anti CCP tienen mejor rendimiento diagnostico que VSG, PCR y FR en pacientes con AR erosiva. Títulos elevados de Anti CCP y FR se correlacionaron con AR erosiva y no erosiva</p>
<p>Comparación de metotrexate como monoterapia en comparación con la combinación de metotrexate y Etanercept en Artritis Reumatoide Activa temprana, moderada a severa Lancet. 2008 Aug2; 372 (9636): 375-82. Epub 2008 Jul 16. United Kingdom, UK</p>	<p>Emery P.,y col. Reino Unido 2008</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego 542 pacientes quienes recibieron metotrexate, con AR temprana de moderada a severa por 3 a 24 meses en forma aleatoria e para recibir metotrexate solo de 7.5 mg hasta 20 mg semanales por 8 semanas o metotrexate a la misma dosis mas etanercept 50 mg semanal.</p>	<p>274 participantes fueron asignados al azar para recibir tratamiento combinado y 268 metotrexato solo. 132 de 265 de los pacientes que tomaron el tratamiento combinado alcanzaron la remisión clínica en comparación con 73 de 263 que tomaban metotrexato solo. 487 pacientes tuvieron enfermedad grave (DAS28> 5,1). 196 de 246 (80%, 75-85%) y 135 de 230 (59%, 53-65%), respectivamente, Tanto la remisión clínica como la no progresión radiológica obtuvo mejores resultados en pacientes con AR temprana con la combinación de etanercept y metotrexate.</p>

<p>Resultado de estudio Canadiense del metotrexato y etanercept . Ensayo aleatorizado de interrupción del metotrexato a los 6 meses de tratamiento con etanercept y metotrexato en la artritis reumatoide Toronto, Ontario, Canada <i>Ann Rheum Dis</i> published online August 26, 2013 (CAMEO)</p>	<p>Janet E Pope y col. Canada 2013</p>	<p>Estudio aleatorizado. 205 pacientes fueron tratados con ETN + MTX durante 6 meses, seguida de la asignación al azar o bien continuar ETN + MTX o cambiar a ETN monoterapia durante 18 meses evaluando el DAS 28 y el HAQ</p>	<p>No se demostró la no inferioridad. en el DAS 28 al retirar MTX después de 6 meses de recibir ETN + MTX, no fue estadísticamente significativa. La respuesta no dió el mismo grado de mejoría entre 6 y 12 meses de ETN en monoterapia en comparación con la continuación de ETN + MTX</p>
<p>Efecto terapéutico de la combinación de etanercept y metotrexato en comparación con cada tratamiento solo en pacientes con Artritis reumatoide Lancet 2004; 363:675-81 (TEMPO)</p>	<p>Klareskog L,y otros 2004 Estocolmo Suecia 2004</p>	<p>Estudio doble ciego, aleatorizado, 686 pacientes con AR con etanercept 25 mg (por vía subcutánea dos veces a la semana), metotrexato oral (hasta 20 mg cada semana), o la combinación</p>	<p>La combinación de etanercept y metotrexato fue significativamente mejor en la reducción de actividad de la enfermedad , la mejoría de la incapacidad funcional , y el retraso de la progresión radiográfica en comparación con metotrexato o etanercept solo.</p>
<p>Comparación de etanercept y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide temprana. N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1586-93 (ERA)</p>	<p>Bathon JM, Martin RW, USA 2000</p>	<p>632 pacientes AR temprana con etanercept por vía subcutánea dos veces por semana (10 o 25 mg) o metotrexato oral semanal (media, 19 mg por semana) durante 12 meses. La respuesta clínica se definió con los criterios del Colegio Americano de Reumatología. La erosión ósea con la escala de Sharp.</p>	<p>. Entre los pacientes que recibieron la dosis de 25 mg de etanercept , 72 por ciento no presentaron aumento en la puntuación de la erosión , en comparación con 60 por ciento de los pacientes en el grupo de metotrexate. Este grupo de pacientes también tuvieron un menor número de eventos adversos y de infecciones que el grupo que fue tratado con metotrexate El etanercept actuó más rápidamente para disminuir los síntomas y el daño articular en pacientes con AR temprana.</p>

MARCO TEÓRICO

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. Se caracteriza principalmente por una sinovitis persistente de las articulaciones diartrodiales, a menudo simétricas, lo que resulta en dolor, rigidez y pérdida de la función articular. Es una enfermedad potencialmente incapacitante que acorta la supervivencia y compromete significativamente la calidad de vida en la mayoría de los pacientes afectados. Aunque el compromiso más importante de esta enfermedad es la membrana sinovial, la mayoría de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas. La AR se caracteriza por la inflamación sinovial crónica y la formación de pannus que comprometan pequeñas y grandes articulaciones. El comienzo de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero la mayor incidencia se produce dentro de la cuarta y quinta década de la vida¹. Se ha considerado que el impacto económico que ocasiona la enfermedad es comparable con la enfermedad coronaria. Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque su mayor pico de incidencia es entre las mujeres de 35 a 55 años.³

El primer paso importante hacia la optimización del pronóstico es la confirmación temprana del diagnóstico de la AR, para lo cual un grupo de trabajo conjunto del ACR (Colegio Americano de Reumatología) y EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo), fue creado para desarrollar un nuevo enfoque para la clasificación de la AR.

Aunque los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para la AR no son principalmente de diagnóstico pueden ser utilizados como tales. Estos criterios de

clasificación se basaron en los resultados de nueve cohortes de pacientes con inflamación articular. Además del criterio de la inflamación de las articulaciones, la clasificación incluye elementos tales como: número y tipo de articulaciones con dolor o tumefacción (pequeñas y grandes), datos de laboratorio: FR, ACPA o Anti CCP (anticuerpo citrulinados de proteínas), la PCR y la VSG.²⁴

Esta nueva herramienta de medida permite detectar los casos de AR de reciente comienzo, la cual favorece la instauración temprana del tratamiento y con ello la mejoría del pronóstico de la patología, frente a la clasificación anterior (criterios publicados en 1987)²⁵ que únicamente servía para pacientes con la enfermedad en evolución o ya establecida.

El diagnóstico de AR temprana es muy variable, dependiendo de distintos autores que han trabajado en este tema. Algunos fijan los límites de la AR temprana hasta en tres años a partir del inicio de los síntomas. Sin embargo, dado que muchas veces el daño ya se está produciendo en ese período,^{26,27} tiene más sentido si se considera como AR temprana el primer año transcurrido desde el inicio de los síntomas. Otros autores han atribuido el término de AR muy temprana, incluyendo la artritis de pocas semanas a pocos meses de evolución²⁸. Autores holandeses han propuesto criterios de diagnóstico de AR temprana (menos de 2 años)⁹, tiempo que se consideró en nuestro trabajo de investigación. La mayoría de los estudios clínicos sobre AR temprana definen este término según la duración de la enfermedad; así quienes padezcan esta alteración y tengan una evolución de 6 a 24 meses se les diagnosticara AR temprana³⁰.

Los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP o APCA) fueron descritos en 1998 por Schellekens ⁸ y hasta ahora se han identificado como autoantígenos citrulinados a la filagrina, al fibrinógeno y a la fibrina, constituyen un nuevo marcador de AR que se puede detectar años antes del comienzo de la enfermedad, permanecen estables en el tiempo, parecen ser muy específicos de AR (forma parte de los criterios ACR/EULAR), y se asocian con una enfermedad agresiva y erosiva. Así, representan una ventaja por sobre el Factor Reumatoide (FR), pues tienen una mayor especificidad para el diagnóstico de AR, alrededor de 90%, y son una gran ayuda para la pesquisa de pacientes con AR temprana, especialmente aquellos pacientes que aún no cumplen criterios diagnósticos para la enfermedad ¹⁰. La relación entre inflamación crónica y daño articular ha sido bien establecida con los marcadores de inflamación VSG y PCR.^{11,12} Entre las escalas de medición de actividad, como herramienta diagnóstica, una de las más utilizadas es el DAS28: score de actividad de enfermedad, por sus siglas en inglés (Disease activity score DAS28); que consiste en el monitoreo clínico que incluye el recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas sobre 28 articulaciones, la Velocidad de sedimentación globular (VSG) y la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente (Escala Visual Análoga del dolor; EVA). Existe una fórmula matemática para calcular el DAS28:

$$\text{DAS28} = 0,56 (\text{Raíz } (\sqrt{\text{ n}^\circ \text{ articulaciones dolorosas}}) + 0,28 (\text{Raíz } (\sqrt{\text{ n}^\circ \text{ articulaciones inflamadas}}) + 0,70 (\text{VSG}) + 0,014 (\text{EVA}).$$
 Dado que esta fórmula es muy compleja, existen calculadoras destinadas a este fin. Los valores del DAS 28 son los siguientes: Remisión: < 2,6. Baja actividad < 3,2. Moderada actividad < 5,1

y alta actividad > 5.1. Es deseable alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3,2. La Escala Visual Analoga (EVA) es la apreciación global del estado de salud por parte del paciente, que se mide haciendo uso de una escala, donde el paciente debe contestar cómo se encuentra señalando sobre una línea horizontal de 10 cm el punto donde él/ella cree estar, entre 0 (muy bien) y 10 (muy mal).^{13,14}

Diversos estudios están de acuerdo que la AR debe ser tratada lo antes posible para impedir daño irreversible. En este sentido, la Liga Europea EULAR desarrolló guías de terapia para AR temprana³². El tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) ha experimentado cambios importantes orientados a modificar sus principales desenlaces adversos: la discapacidad física y el daño articular; desenlaces éstos que se asocian con reducción de la calidad de vida y mortalidad prematura. Estos cambios están sustentados en el tratamiento temprano con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), que se relacionan con un menor daño articular, en comparación con la práctica del inicio tardío, en la definición de un grupo de variables y el desarrollo de medidas encaminadas a evaluar la actividad de la enfermedad y en el conocimiento y utilización de nuevos medicamentos aprobados para el uso en AR, que han aumentado la posibilidad de atenuar los desenlaces negativos y han hecho posible que más pacientes alcancen la remisión. Las Guías Venezolanas para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide con Agentes Biológicos (AB) pretenden mejorar la calidad de la atención de salud de los adultos con Artritis Reumatoide (AR) en Venezuela, así como optimizar las decisiones clínicas, al sustituir las creencias inapropiadas por prácticas actualizadas. También se busca orientar a los profesionales de salud en

el uso apropiado de los agentes biológicos en el tratamiento de la AR y específicamente a los clínicos, en el análisis crítico de la literatura y llamar la atención sobre aquellas intervenciones inefectivas, peligrosas o que no posean solidez científica. Estas guías pueden ayudar a los profesionales médicos a influir en las decisiones sobre las políticas de salud del Estado ¹⁵.

El Metotrexate (MTX) es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Es un medicamento usado en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes y la inducción de aborto terapéutico y se ha usado por más de 25 años en el tratamiento de la AR; aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos²¹

Enlentece la destrucción de las articulaciones afectadas y es efectivo en preservar la función articular, cuando se inicia el tratamiento antes de que comience el daño articular. La Recomendación de EULAR para el manejo de AR del 2010 indican el uso de MTX solo o en combinación con otros FARMES ^{15,22}. La mayoría de los efectos adversos observados con MTX, a las dosis comúnmente utilizadas en las enfermedades reumáticas son manifestaciones gastrointestinales, mucocutáneas ó neurológicas no tienen carácter grave. Los efectos adversos más relevantes consisten en toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Algunos de estos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis-dependientes y pueden prevenirse mediante tratamiento con folatos (ácido fólico). Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar y hepática³⁵

En los últimos años, las estrategias terapéuticas y la mayor efectividad de nuevos fármacos; Biológicos como los anti-Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) han aumentado el porcentaje de remisiones en la AR. Se denominan fármacos biológicos porque son sintetizados a través de organismos vivos (bacterias, levaduras, células de mamíferos)

El TNF es una citoquina inflamatoria potente en la AR que se expresa en cantidades aumentadas en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos con AR. EL TNF promueve la liberación de otras procitoquinas inflamatorias, las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8 y estimula la producción de proteasas. Dado que la primera finalidad del tratamiento de esta enfermedad debe ser controlar la actividad inflamatoria para evitar o reducir los síntomas clínicos y el deterioro articular, en la monitorización de la respuesta al tratamiento es prioritaria la valoración de la sinovitis.

Los Fármacos Biológicos; entre los cuales contamos con el Etanercept, Adalimumab e Infliximab. Son inhibidores selectivos de una molécula pro-inflamatoria o de su receptor, interfiriendo así y deteniendo el proceso inflamatorio que perpetua la enfermedad y sus procesos. Pertenecen al grupo farmacológico “Fármacos modificadores de la enfermedad”: utilizados para manejar la actividad de las enfermedades reumatológicas, provocando una inmunosupresión selectiva y controlada para evitar que la actividad del proceso reumatológico provoque limitación funcional y así poder evitar el desarrollo de invalidez o incapacidad en el paciente. El Etanercept es una proteína compuesta de 2 cadenas idénticas de receptor-TNF- recombinante humano fusionado con la porción Fc de la IgG1 humana) se une al TNF soluble in vitro y lo inactiva. ¹⁶. Entre los efectos adversos

descritos del Etanercept se describen: Reacciones en el área de la inyección como enrojecimiento, sarpullido, hinchazón, picazón o dolor. En promedio, estos síntomas desaparecen en menos de 3 a 5 días. El uso de Etanercept puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Algunas personas tienen infecciones graves como la tuberculosis (TB) y las infecciones causadas por virus (Herpes Zoster), parasitarias (menor porcentaje y oportunistas (Mycobacterium Tuberculosis, Criptococosis, infecciones por Pneumocystis, Listeria monocytogenes) Riesgo de padecer linfomas u otros cánceres, reactivación de psoriasis y reacciones alérgicas¹⁵

www.bdigital.ula.ve

SISTEMA DE VARIABLES

Variables demográficas:

- ❖ Edad
- ❖ Sexo

-Variable dependiente:

- Velocidad de Sedimentación Globular
- Proteína C Reactiva
- Factor Reumatoide
- Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado (AntiCCP o ACPA)
- Escala Visual Análoga (EVA)
- Escala de Actividad de la Enfermedad (DAS-28)

-Variables intervinientes:

- Etanercept
- Prednisona
- Metotrexate
- Aines

-Variable independiente:

- Artritis reumatoide

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un tipo de estudio observacional mixto, por estudios transversales sucesivos donde en cada corte se hace la correlación clínica y paraclínica, en pacientes que acuden a la Unidad de Reumatología- IAHULA Mérida con criterios para AR según ACR/EULAR 2010 en el período comprendido entre febrero 2012 hasta marzo 2013.

MUESTRA:

La muestra estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años y de ambos géneros, que ingresaron en la unidad de Reumatología - IAHULA Mérida con criterios para AR de reciente comienzo según ACR/EULAR 2010. Se incluyeron 25 pacientes con AR activa que iniciaron terapia con fármaco Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (Anti TNF) según protocolo de práctica clínica habitual en Venezuela. En este estudio a los pacientes seleccionados se les llenó una planilla del Instituto Venezolano del Seguro Social (IVSS) con la cual se les hizo entrega del medicamento biológico anti-TNF (Etanercept) y del Metotrexate. El Etanercept se administro en forma subcutánea; 1 ampolla de 25 mgs los lunes y los jueves de cada semana y el Metotrexate; tabletas de 2,5 mgs: via oral en promedio de 10 mgs semanal, ácido fólico 10 mgs; via oral semanal. Antinflamatorios no esteroideos y prednisona a dosis bajas en algunos casos que lo requirieron (pacientes que presentaron dolor o inflamación articular de moderado a severo). Los pacientes se evaluarón desde el punto de vista clínico-analítica al inicio del tratamiento, a los 3 meses, 6 meses y 12 meses, previa firma de Consentimiento informado (Anexo)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes mayores de 18 años
- 2) Pacientes que cumplan con los criterios para Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010
- 3) Pacientes que no hayan recibido previamente Fármacos Modificadores de Enfermedades Reumáticas (FARME) ni terapias biológicas
- 4) Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide Temprana (\leq a 2 años de evolución de la enfermedad)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes menores de 18 años
- 2) Pacientes sin criterios para AR según ACR/EULAR 2010
- 3) Pacientes que hayan recibido o estén recibiendo FARME o biológicos
- 4) Pacientes con diagnóstico de AR de más de 2 años de evolución
- 5) Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- 6) Pacientes con seropositividad para Hepatitis B ó C y para HIV
- 7) Pacientes con Insuficiencia cardíaca o renal
- 8) Pacientes con Neoplasias
- 9) Pacientes con TBC.
- 10) Pacientes inmunosuprimidos
- 11) Pacientes desnutridos
- 12) Pacientes con Diabetes descompensada

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS:

Evaluación clínica y paraclínica:

Este trabajo de investigación se realizó en la Unidad de Reumatología del IAHULA en el cual se evaluaron los pacientes que cumplieron con los criterios ACR/EULAR 2010 para AR se incluyeron con sus datos demográficos. Al punto de partida del estudio y en cada visita sucesiva (3, 6 y 12 meses) previa firma del consentimiento voluntario informado según el artículo 175 del Código de Deontología Médica; los datos de identificación del paciente se manejaron de forma responsable y confidencial. Se registraron hallazgos clínicos, DAS28, Escala EVA (Anexos), VSG (método de wintrobe), PCR (ELISA), anti-CCP(ELISA), Factor Reumatoide (Turbidimetría), transaminasas pirúvica y oxaloacética, creatinina sérica, hematología y orina.

www.bdigital.ula.ve

Es importante destacar que entre los exámenes de laboratorio, se les realizó a los pacientes seleccionados los marcadores para Hepatitis viral debido a la posibilidad de que los tratamientos usados en la AR puedan agravar o reactivar la Hepatitis B, ya sea debido a hepatotoxicidad de los fármacos o al aumento de la replicación vírica con los inmunosupresores; especialmente asociados al tratamiento con anti factor de necrosis tumoral.³³

Otra prueba que se les solicitó a los pacientes al inicio del trabajo fue la serología para HIV. Igualmente se realizó al inicio del estudio la prueba PPD (Derivado Proteínico Purificado) para identificar la infección tuberculosa latente; administrada por vía intradérmica, la misma se realizó en los servicios de Neumonología de los hospitales del Ministerio de Sanidad; siendo interpretada como positiva, cuando la

misma tuviese un valor de ≥ 5 mm de induración a las 72 horas de aplicada la prueba, según las pautas y guías para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con AR que van a ser tratados con agentes biológicos; realizadas por las Sociedades venezolanas de Neumonología y Reumatología en el año 2004 ³⁴.

Una vez cumplidos estos pasos se procedió a iniciar el tratamiento con Etanercept, Metotrexate y Acido Fólico a cada uno de los pacientes, y solo aquellos que lo ameritaban se les indicó AINES y Prednisona (pacientes con dolor y/o inflamación articular de moderado a severo).

www.bdigital.ula.ve

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En el trabajo de análisis estadístico se usó el paquete de software SPSS versión 15.0, los datos se dispusieron en una estructura matricial donde se ordenaron y procesaron y los resultados se presentan en tablas de frecuencias absolutas y porcentuales con sus respectivas gráficas.

Para el análisis descriptivo de los datos demográficos se emplearon frecuencias simples y porcentajes. En aquellos casos en que se midió la existencia de alguna relación entre las variables consideradas fue a través de la prueba de Chi-cuadrado, con un nivel de significancia de $p \leq 0,05$ para señalar diferencias significativas e indicando un intervalo de confianza al 95%.

Para evaluar el cambio de las escalas clínicas de dolor DAS-28 y EVA entre la evaluación inicial y las sucesivas evaluaciones se utilizó un modelo lineal general con muestras repetidas.

Para la comparación de medias se empleó la prueba de T-Student, con un nivel de significancia de $p \leq 0,05$ para señalar diferencias significativas e indicando un intervalo de confianza al 95%.

RECURSOS HUMANOS E INSTITUCIONALES

- Pacientes mayores de 18 años ingresados al IAHULA – Unidad de Reumatología, con diagnóstico de AR Temprana que aceptaron participar del estudio previa firma del consentimiento informado.
- Tutor y Co-tutor.
- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS)
- Asesores estadísticos.
- Personal de enfermería.
- Personal de Historias medicas
- Persona de Servicio Social
- Investigador.
- Universidad de los Andes.
- Internet.
- IAHULA.

ANALISIS DE RESULTADOS

En esta investigación se estudió un total de 25 pacientes durante el período de febrero 2012 a marzo 2013, que ingresaron a la consulta de Reumatología del IAHULA- Mérida, con criterios para el diagnóstico de AR del ACR/EULAR 2010

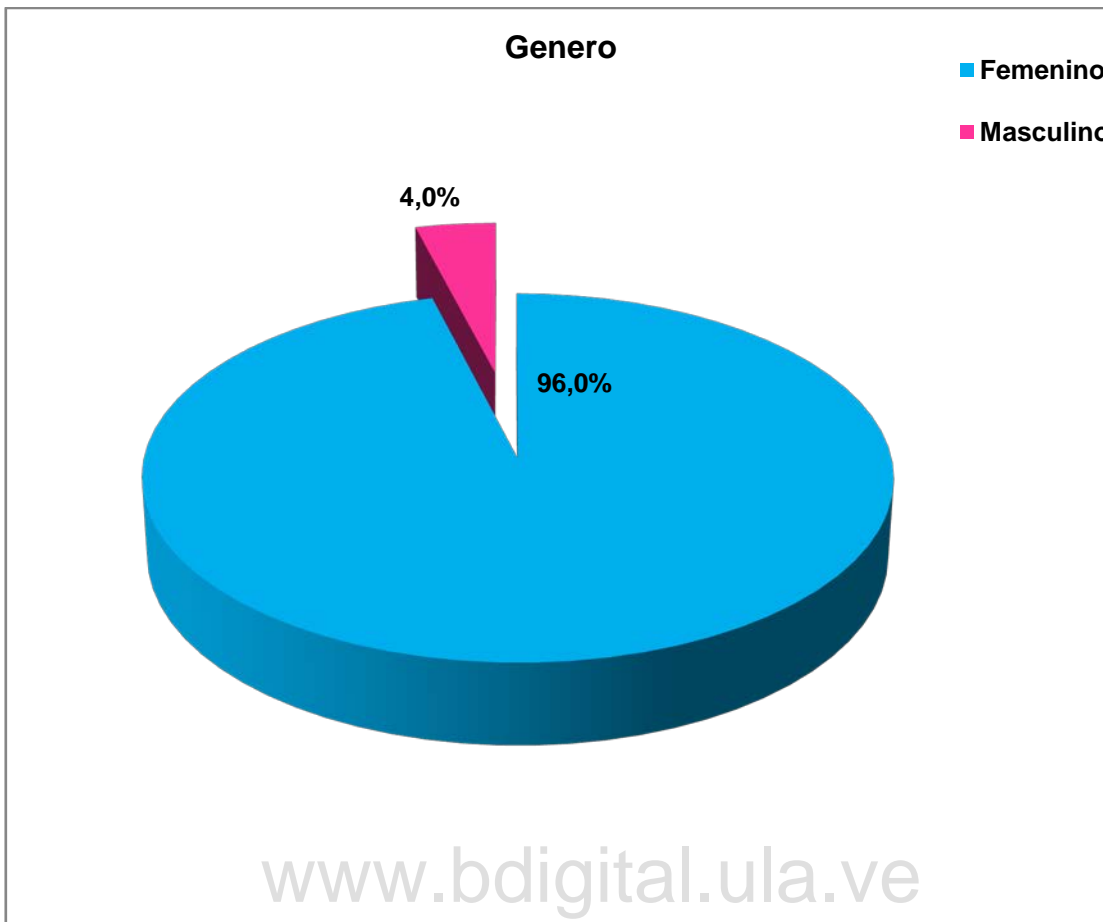
1. Determinar los aspectos demográficos más relevantes de los pacientes con diagnóstico de AR.

Tabla N° 1: Distribución por Genero de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Genero	Frecuencia	%
Femenino	24	96,0
Masculino	1	4,0
Total	25	100,0

Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

En la tabla N° 1 se observa que la muestra está conformada por 25 pacientes; 24 que representa el 96% del género Femenino y 1 paciente que representan el 4% del sexo Masculino, como podemos observar en la Gráfica 1, con una marcada diferencia entre los dos sexos, en el grupo de pacientes que fueron enrolados en el estudio.



Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

Gráfico N° 1: Distribución por Genero de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

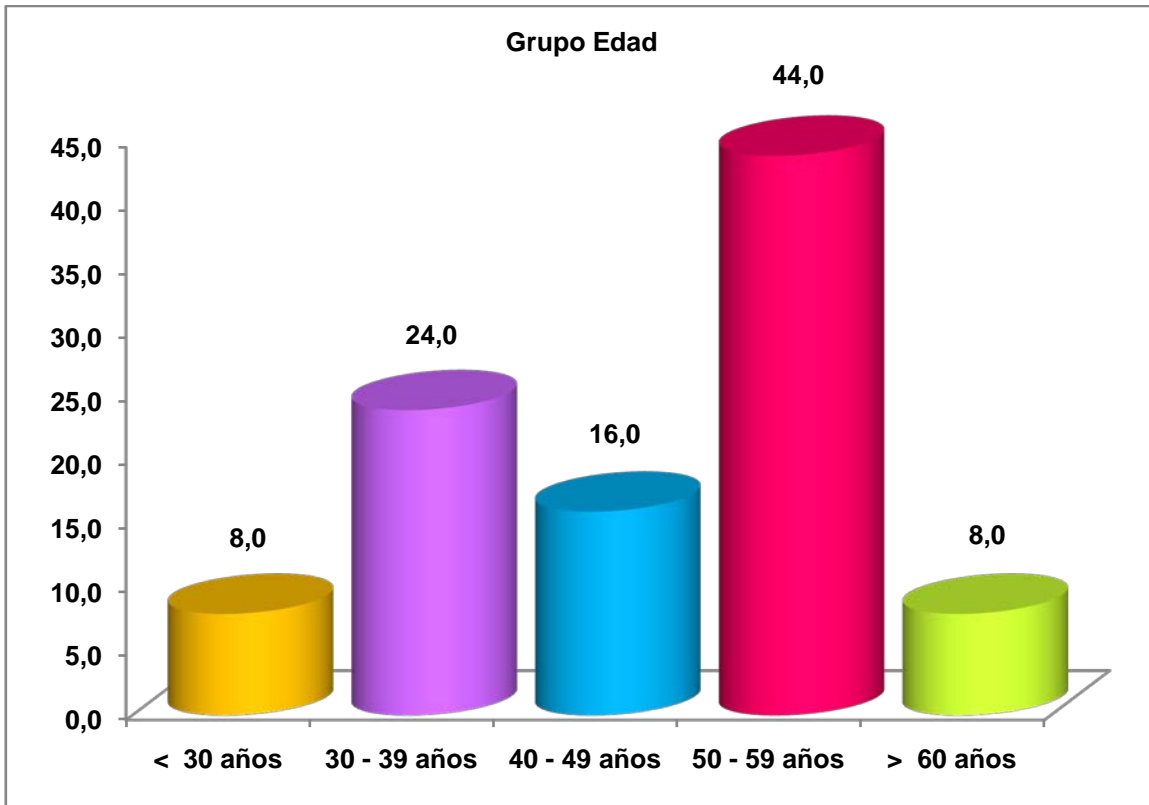
Tabla N° 2 Distribución por Grupo de Edad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Grupo de Edad	Frecuencia	%
<30 años	2	8,0
30 - 39 años	6	24,0
40 - 49 años	4	16,0
50 - 59 años	11	44,0
> 60 años	2	8,0
Total	25	100,0

Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

En la tabla N° 2 se observa la edad de los pacientes del estudio estuvo comprendida entre los 27 a 73 años con un promedio de $46,28 \pm 12,29$

www.bdigital.ula.ve



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. www.bdigital.ula.ve

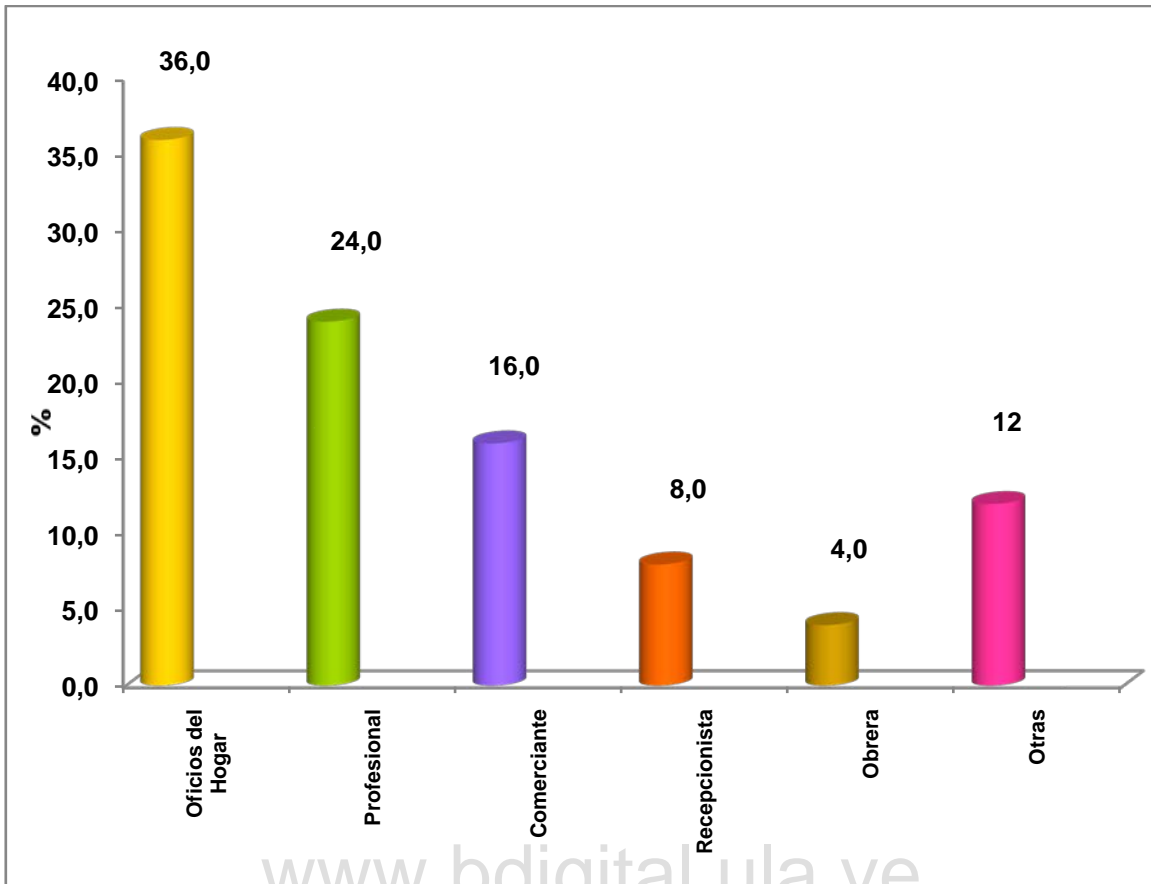
Gráfico N° 2 Distribución por Grupo de Edad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Tabla N° 3: Ocupación de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Oficios del Hogar	9	36,0
Profesional	6	24,0
Comerciante	4	16,0
Recepcionista	2	8,0
Obrera	1	4,0
Otras (secretaria, obrera y costurera.)	3	12,0
	25	100%

Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

En la tabla N° 3 muestra la ocupación de los pacientes, donde el 36 % está representado por oficios del hogar, el 24% profesionales (enfermeras, abogados, docentes, politólogos, economistas), el 16% comerciantes, 8 % recepcionistas, 4 % bibliotecaria, 12 % otras (secretaria, obrera y costurera.)



Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

Gráfico N° 3: Ocupación de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

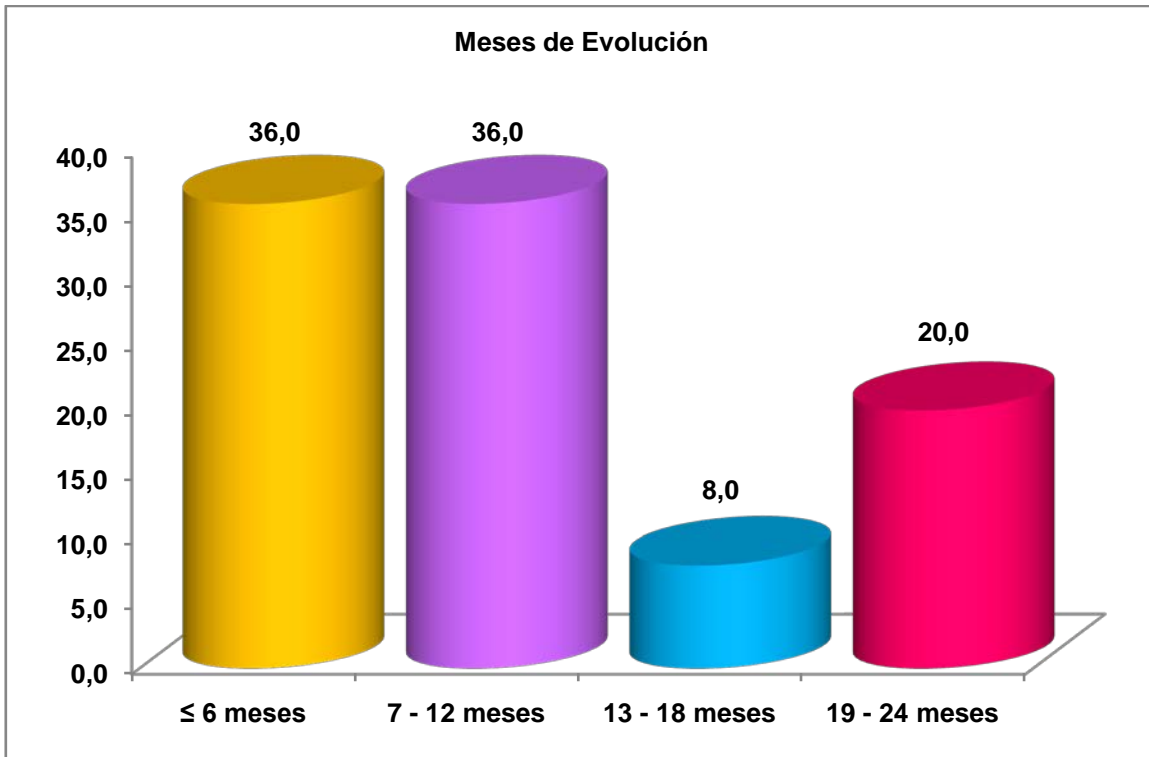
2. Evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad para el momento del diagnóstico de AR

Tabla N°4 Evolución en meses de la enfermedad de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Meses de Evolución	Frecuencia	%
≤ 6 meses	9	36,0
7 - 12 meses	9	36,0
13 - 18 meses	2	8,0
19 - 24 meses	5	20,0
Total	25	100,0

Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

En la tabla N° 4 se muestra el tiempo de evolución al momento del diagnóstico de la enfermedad el cual osciló entre los 2 meses y 24 meses, con un promedio de $11,16 \pm 7,59$ meses de evolución



Fuente: Historias Clínicas. Fichas de Recolección de Datos.

Gráfico N°4: Evolución en meses de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

3. Evaluar los parámetros de laboratorio de inflamación articular (VSG. y P.C.R) en pacientes con AR tratados con fármacos Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Etanercept)

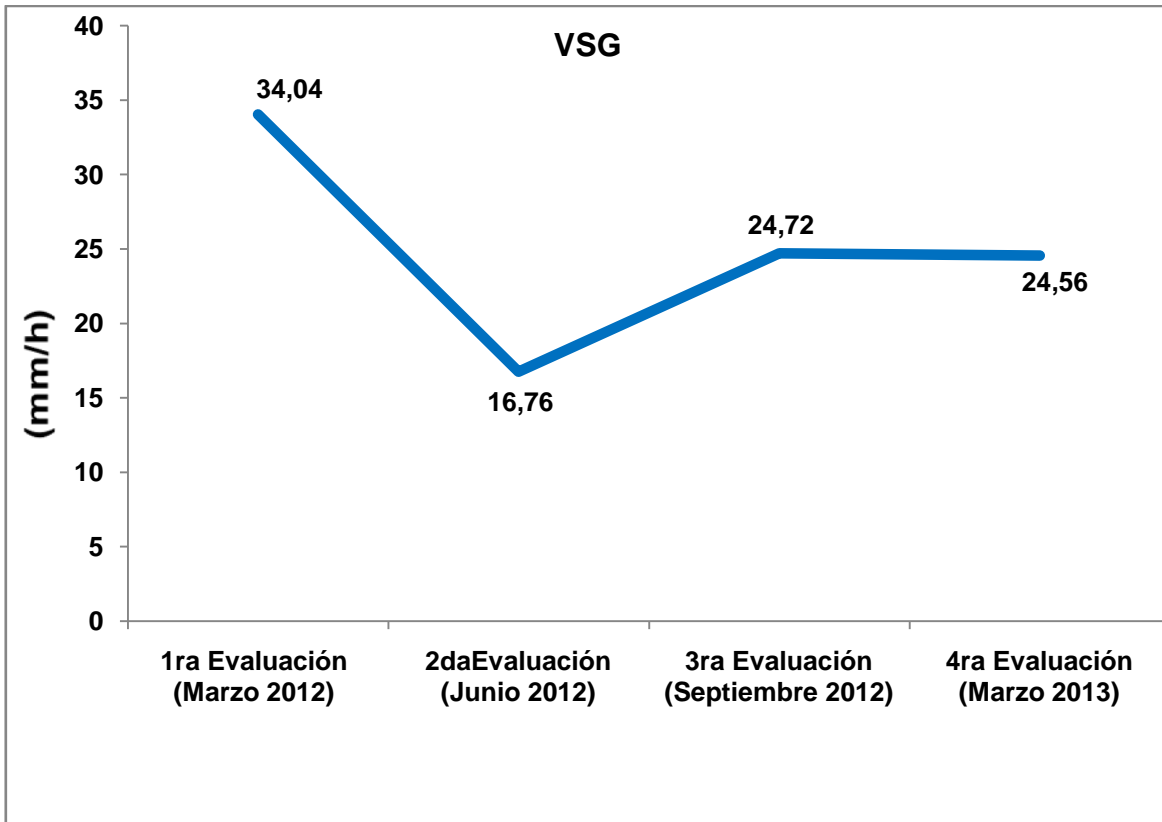
Tabla N° 5: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la VSG de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

VSG	Mínimo	Máximo	Me ± Ds(mm/h)	p*
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	3,00	56,00	34,04±13,13	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	3,00	41,00	16,76±9,58	0,000*
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	3,00	52,00	24,72±12,55	0,000*
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	3,00	47,00	24,56±12,37	0,000*

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. * Estadísticamente Significativo

Nota: Valor normal < 20 mm/ h

En la tabla N° 5 con respecto a la VSG se observó que en la primera evaluación el promedio más elevado de ésta fue de 34,04 mm/h , en la segunda evaluación se apreció un descenso marcado en 16,76 mm/h , en la tercera evaluación se apreció un discreto aumento de 24,72 mm/h y en la cuarta evaluación se observó un leve descenso de 24,56 mm/h



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 5: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la VSG de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

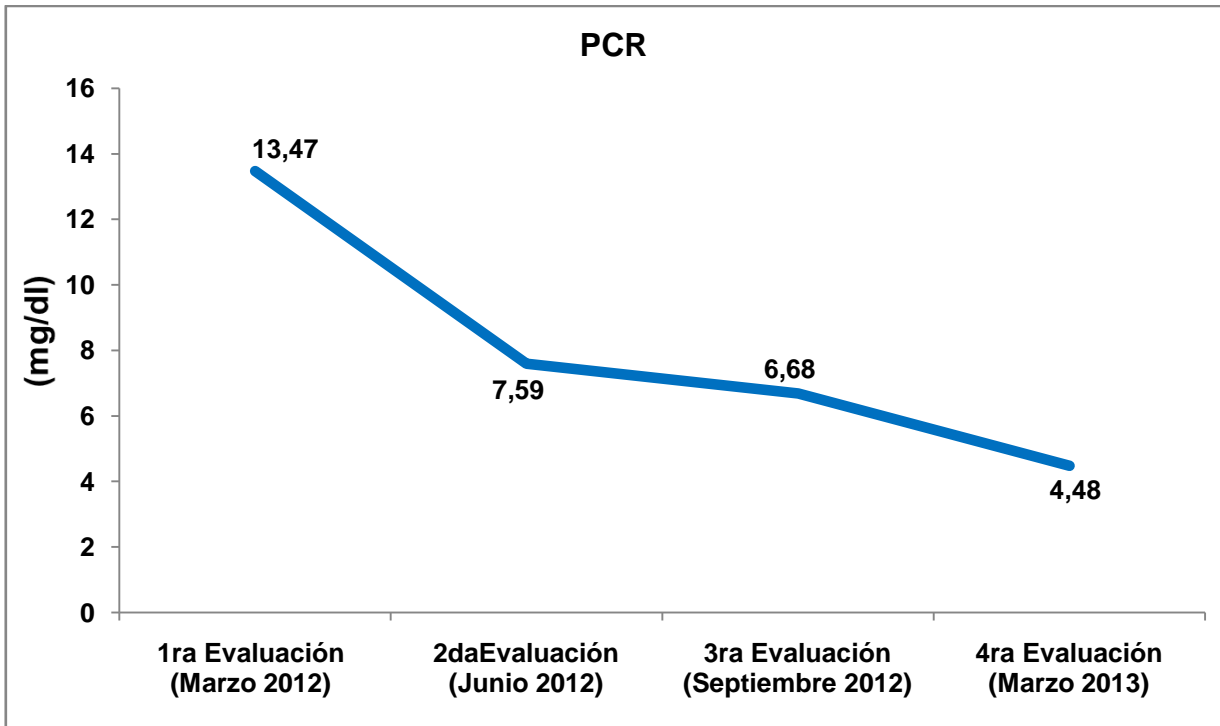
Tabla N° 6: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la PCR de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

PCR	Mínimo	Máximo	Me ± Ds(mg/dl)	p*
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	0,00	45,00	13,47±10,75	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	0,00	32,00	7,59±9,96	0,015*
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	0,00	16,00	6,68±4,17	0,003*
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	0,00	8,60	4,47±3,76	0,000*

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. * Estadísticamente Significativo

Nota: se considera positivo un título > de 6 ng/ml

En la tabla N° 6 al evaluar la PCR los promedios fueron descendiendo progresivamente desde la primera a la cuarta evaluación, encontrándose promedios 13,47 ng/ml al inicio, 7,59 ng/ml en la segunda, 6,68 ng/ml en la tercera y en la cuarta 4,47 ng/ml.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 6: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la PCR de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

4. Evaluar los parámetros de laboratorio Factor Reumatoide y Anti-CCP en pacientes con AR.

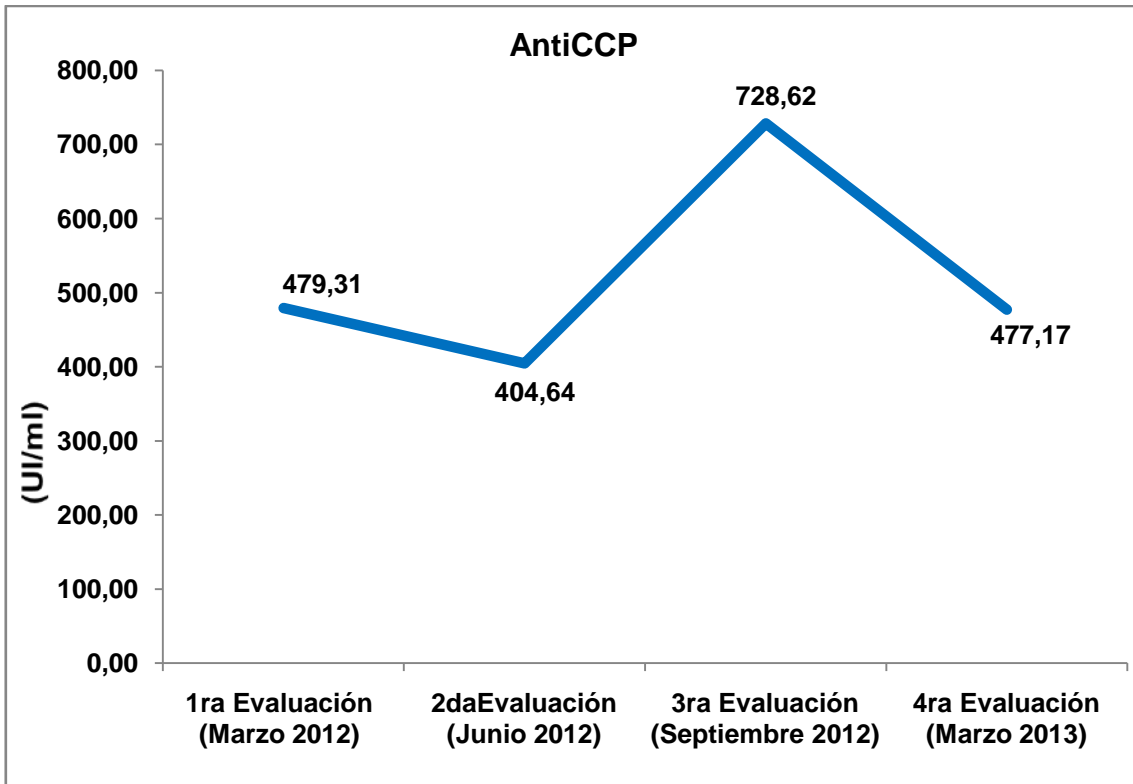
Tabla N° 7: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Anti CCP de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

AntiCCP	Mínimo	Máximo	Me ± Ds(UI/ml)	p*
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	14,10	5539,00	479,31±1150,89	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	9,10	2000,00	404,63±596,65	0,234
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	16,90	3279,00	728,61±836,46	0,018*
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	5,80	2456,00	477,17±643,14	0,196

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. * Estadísticamente Significativo

Nota: se consideró positivo el valor del Anti CCP >25 UI/ml

En la tabla N° 7 con respecto al AntiCCP se observó en la primera evaluación un valor promedio de 479,31 UI/ml luego un descenso moderado de 404,64 UI/ml, evidenciándose un aumento significativo en la tercera evaluación de 728 UI/ml y en la 4 evaluación se observa descenso de 477,17 UI/ml



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 7: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Anti CCP de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Tabla N° 8: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Factor Reumatoide de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

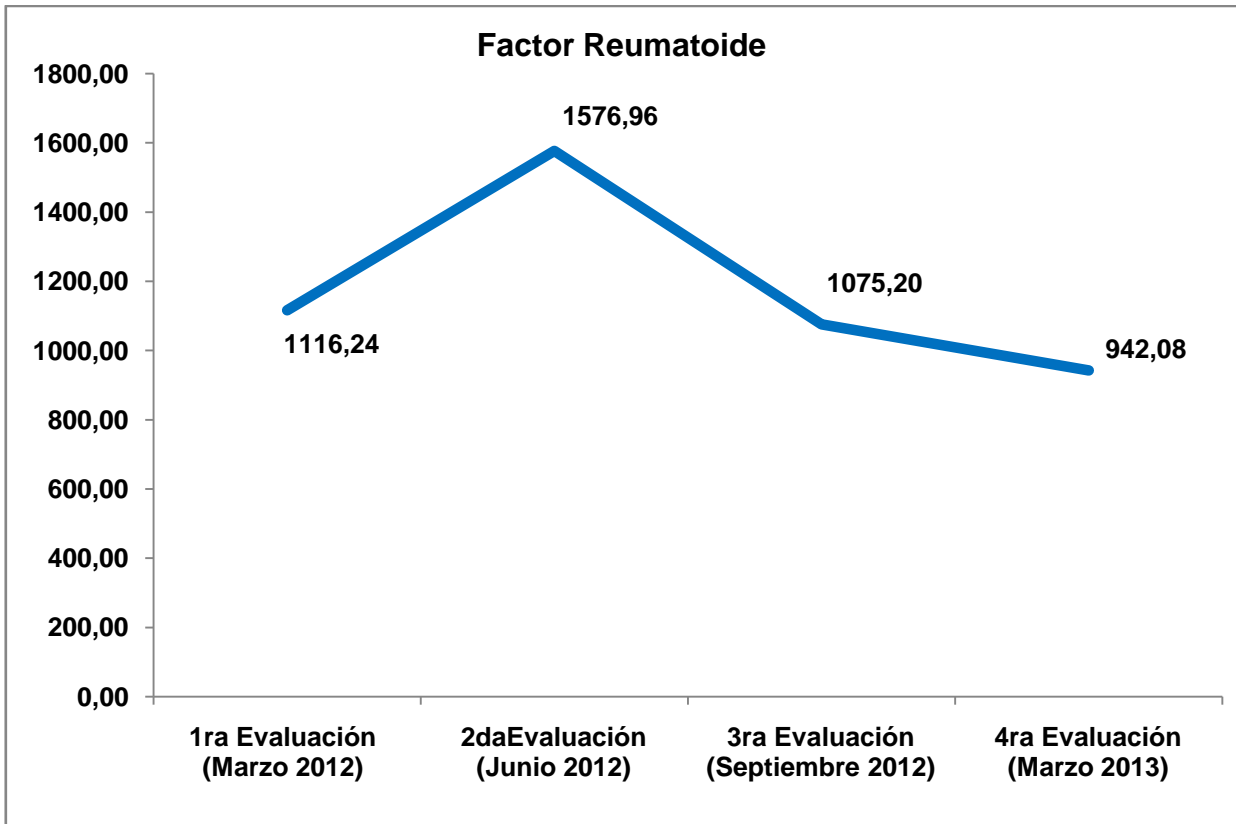
Factor Reumatoide	Mínimo	Máximo	Me ± Ds	p
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	0	4096,00	1:1116,24±942,34	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	0	8192,00	1:1576,96±1851,47	0,255
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	0	4096,00	1:1075,20±874,40	0,216
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	0	2048,00	1:942,08±672,13	0,360

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Nota: se consideró positivo el Factor Reumatoide un valor por encima de 1:256

www.bdigital.ula.ve

En la tabla N° 8 el Factor Reumatoide evidenció un promedio en la primera evaluación de 1:1116,24 observando en la segunda evaluación de 1:1576,96 en la tercera se observa un descenso moderado 1:1075,20 y en la cuarta evaluación un descenso significativo de 1: 942,08



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 8: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del Factor Reumatoide de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

5. Evaluar el compromiso articular (artralgia y sinovitis) desde el punto de vista clínico, en hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de manos y rodillas

Tabla N° 9: Compromiso Articular (Hombro) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguno	16	64,0	17	68,0	18	72,0	20	80,0
Uno	1	4,0	1	4,0	5	20,0	4	16,0
Dos	8	32,0	7	28,0	2	8,0	1	4,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 9 se aprecia que las artralgias en hombros se presentaron en el 36% de los pacientes en la primera evaluación es decir 9 pacientes, 32% en la segunda evaluación, 28% en la tercera evaluación y 20% en la cuarta evaluación.

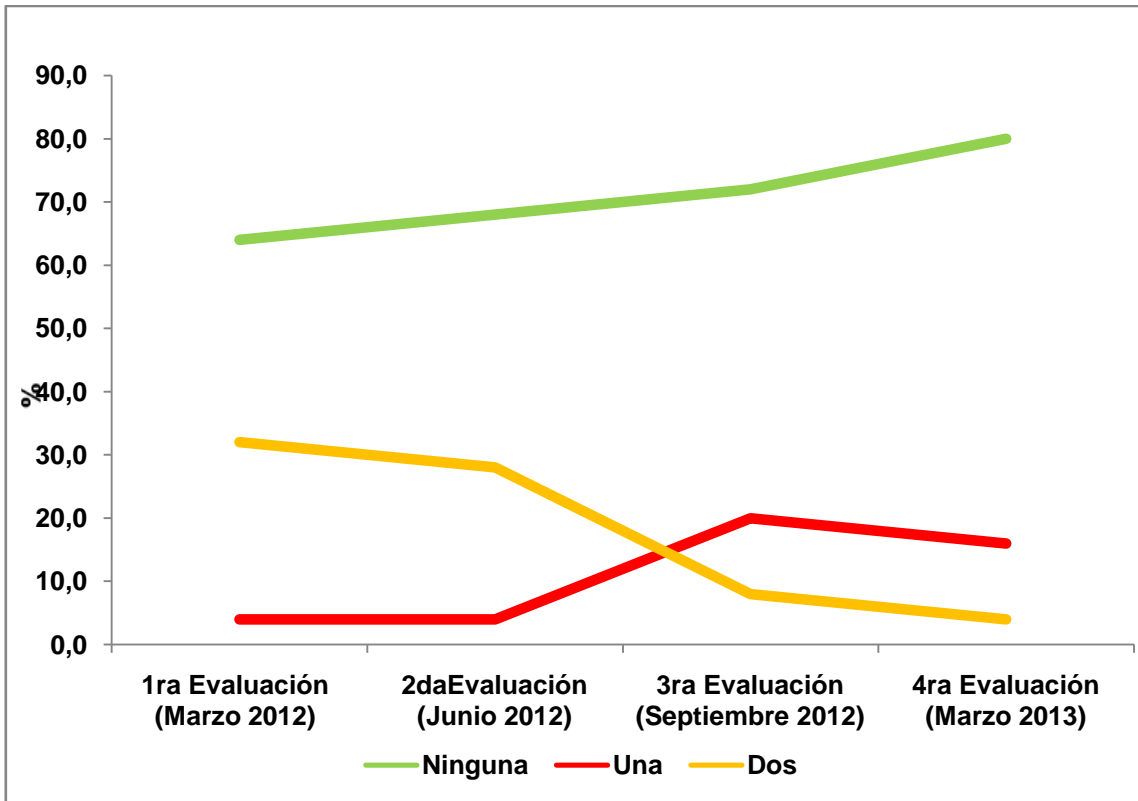


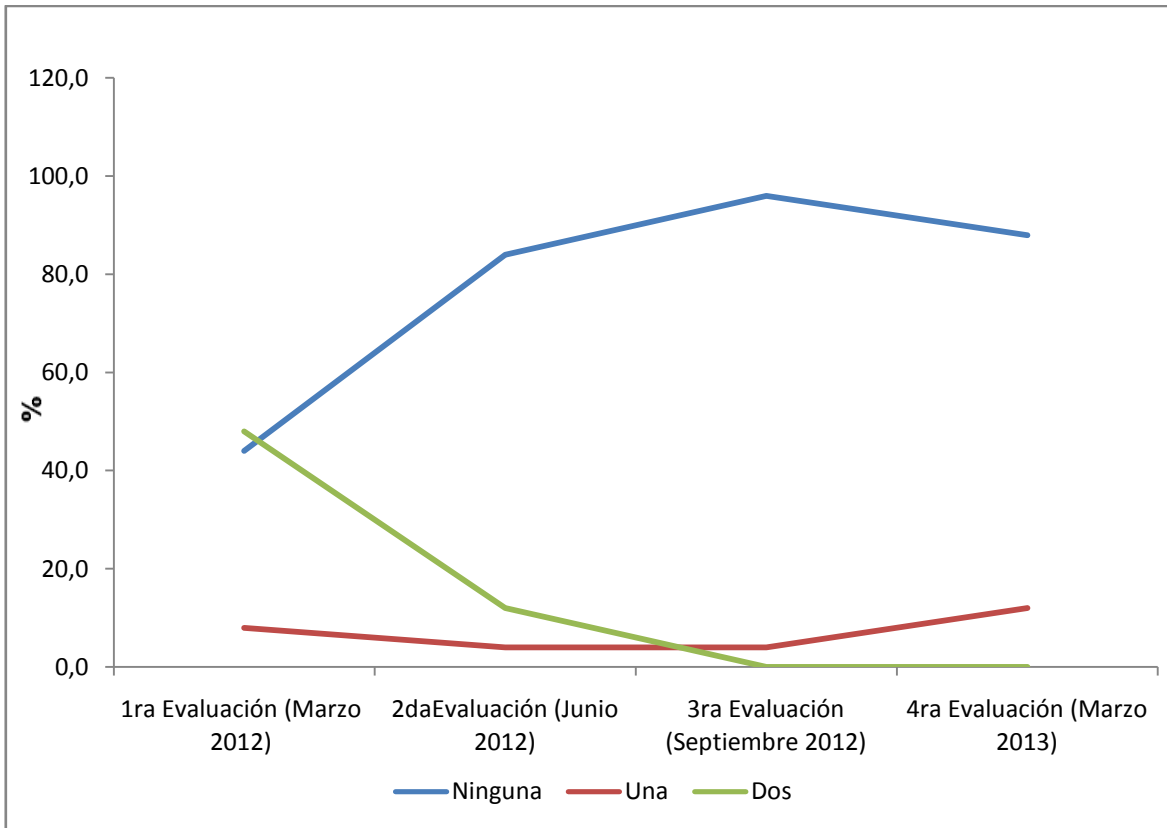
Gráfico N° 9: Compromiso Articular (Hombro) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Tabla N° 10: Compromiso Articular (Codo) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguna	11	44,0	21	84,0	24	96,0	22	88,0
Una	2	8,0	1	4,0	1	4,0	3	12,0
Dos	12	48,0	3	12,0	0	0,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 10 se aprecia que las artralgias de codo en la primera evaluación estuvieron presentes en el 56% de los pacientes, 16% en la segunda evaluación, 4% en la tercera evaluación y 12% en la cuarta evaluación.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 10: Compromiso Articular (Codo) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

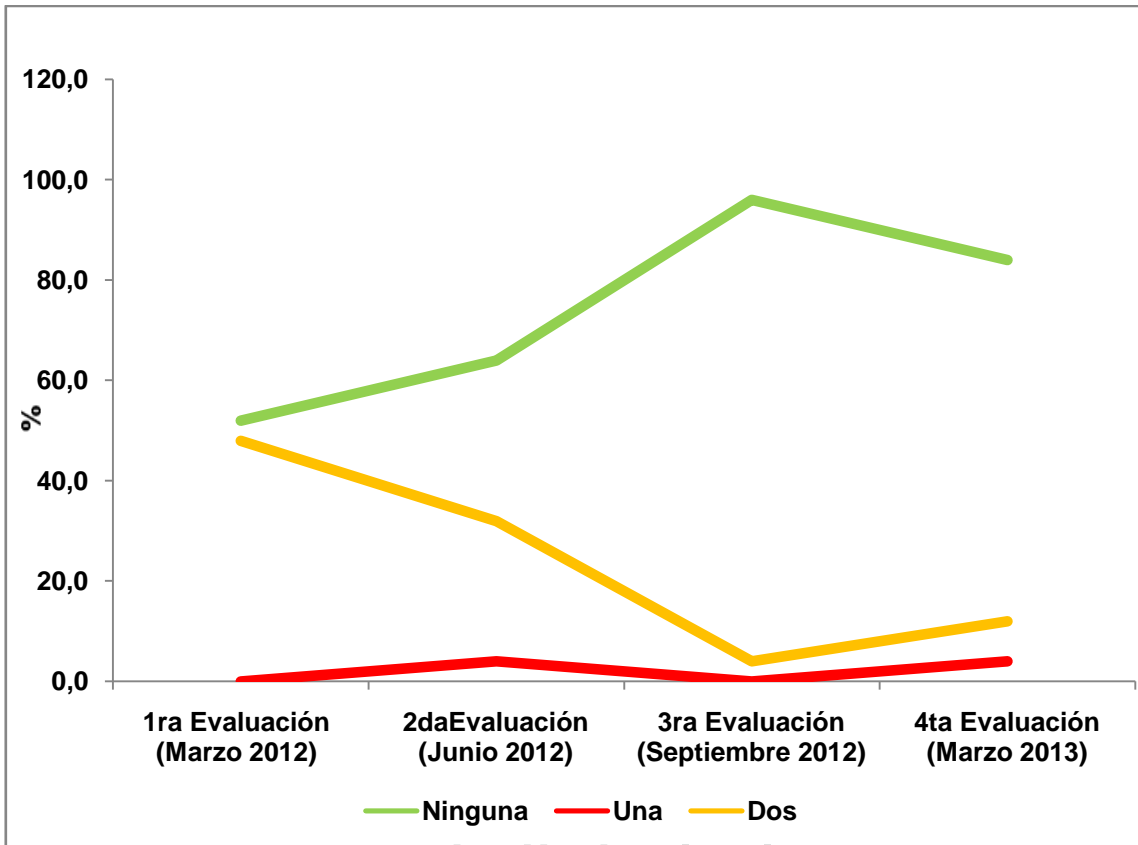
Tabla N° 11: Compromiso Articular (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguna	13	52,0	16	64,0	24	96,0	21	84,0
Una	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0
Dos	12	48,0	8	32,0	1	4,0	3	12,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

En la tabla N° 11 se evidenció en las artralgias de Muñeca un compromiso del 48% en la primera evaluación, 36% en la segunda evaluación, 34% en la tercera evaluación y 16% en la cuarta evaluación

www.bdigital.ula.ve



www.bdigital.ula.ve

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

Gráfico N° 11: Compromiso Articular (muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Tabla N° 12: Compromiso Articular (MCF) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas MCF	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
0	10	40,0	11	44,0	21	84,0	19	76,0
1	0	0,0	1	4,0	1	4,0	4	16,0
2	1	4,0	0	0,0	0	0,0	2	8,0
3	1	4,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4	2	8,0	2	8,0	0	0,0	0	0,0
5	1	4,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6	0	0,0	1	4,0	2	8,0	0	0,0
10	10	40,0	10	40,0	1	4,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 12 se evidenció en las artralgias de MCF un compromiso del 60 % en la primera evaluación, 56% en la segunda evaluación, 16% en la tercera evaluación y 24% en la cuarta evaluación.

Tabla N° 13: Compromiso Articular (IFP) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas IFP	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
0	11	44,0	16	64,0	21	84,0	19	76,0
1	0	0,0	0	0,0	2	8,0	2	8,0
2	0	0,0	3	12,0	1	4,0	3	12,0
4	1	4,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0
5	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0
10	13	52,0	5	20,0	0	0,0	1	4,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

www.bdigital.ula.ve

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 13 se evidenció en las artralgias de IFP un compromiso del 56% en la primera evaluación, 36% en la segunda evaluación, 16% en la tercera evaluación y 24% en la cuarta evaluación.

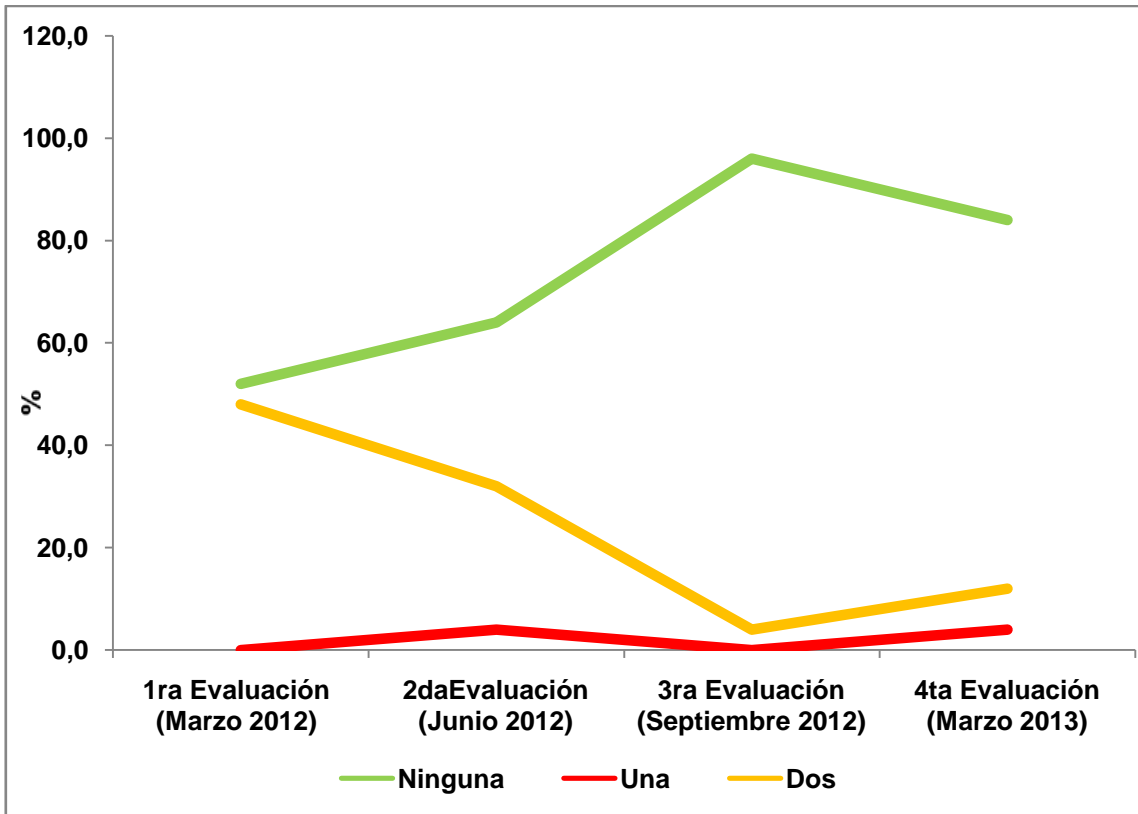
Tabla N° 14: Compromiso Articular (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Artralgia)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguna	13	52,0	16	64,0	24	96,0	21	84,0
Una	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0
Dos	12	48,0	8	32,0	1	4,0	3	12,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

En la tabla N° 14 se apreciaron las artralgias de rodilla en 48% de los pacientes en la primera evaluación, 36% en la segunda evaluación, 4 % en la tercera evaluación y 16% en la cuarta evaluación.

www.bdigital.ula.ve



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

Gráfico N° 12: Compromiso Articular (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

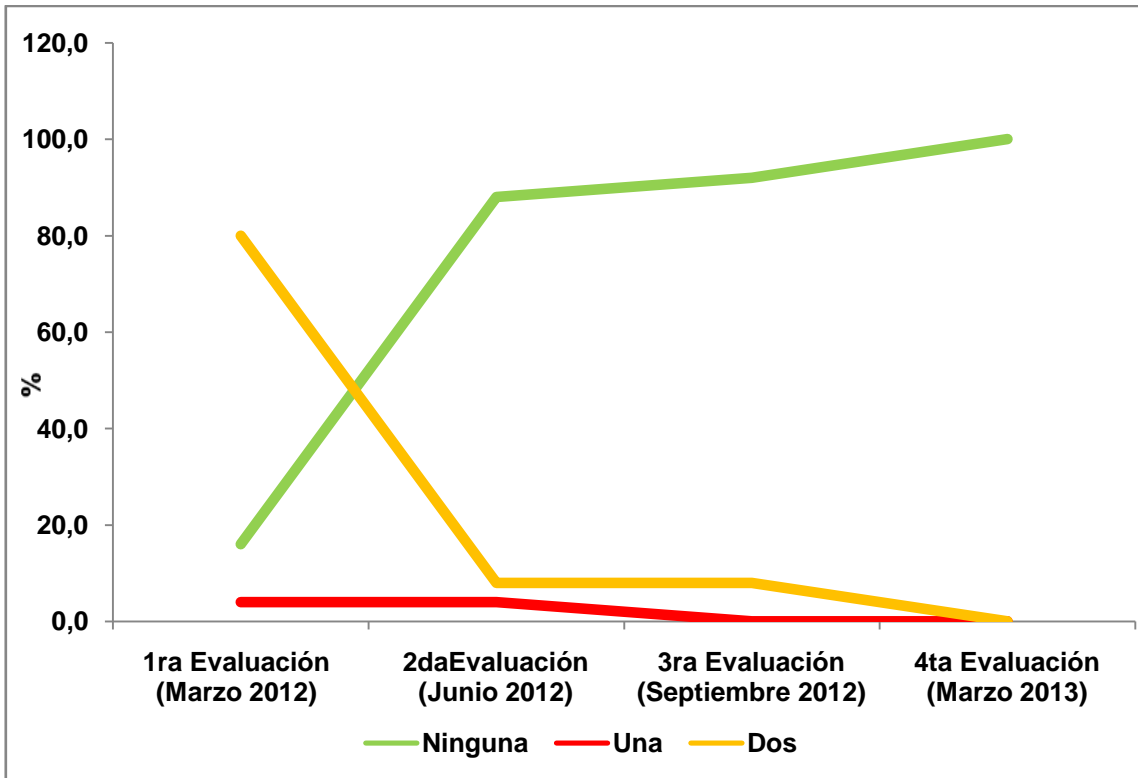
Tabla N° 15: Compromiso Articular Sinovitis (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Sinovitis)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguna	4	16,0	22	88,0	23	92,0	25	100,0
Una	1	4,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0
Dos	20	80,0	2	8,0	2	8,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

En la tabla N° 15 se evidenció sinovitis de muñeca en 84% de los pacientes en la primera evaluación, 12 % en la segunda evaluación, 8% en la tercera evaluación y sin sinovitis en la cuarta evaluación.

www.bdigital.ula.ve



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

www.bdigital.ula.ve

Gráfico N° 13: Compromiso Articular Sinovitis (Muñeca) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Tabla N° 16: Compromiso Articular Sinovitis (MCF) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas MCF	Compromiso Articular (Sinovitis)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
0	6	24,0	14	56,0	19	76,0	20	80,0
1	0	0,0	2	8,0	0	0,0	3	12,0
2	1	4,0	1	4,0	1	4,0	2	8,0
3	2	8,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4	1	4,0	0	0,0	2	8,0	0	0,0
6	2	8,0	7	28,0	1	4,0	0	0,0
8	12	48,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0
10	1	4,0	0	0,0	2	8,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 16 se observó sinovitis de MCF en 76% de los pacientes en la primera evaluación, 44 %en la segunda evaluación, 24% en la tercera evaluación y 20% en la cuarta evaluación.

Tabla N° 17: Compromiso Articular Sinovitis (IFP) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Sinovitis)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
0	7	28,0	21	84,0	21	84,0	22	88,0
1	1	4,0	0	0,0	1	4,0	1	4,0
2	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0
4	1	4,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0
5	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0
6	1	4,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8	1	4,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
10	14	56,0	2	8,0	2	8,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

En la tabla N° 17 se observó sinovitis de IFP en 72% de los pacientes en la primera evaluación, 16 %en la segunda evaluación, 16% en la tercera evaluación y 12% en la cuarta evaluación.

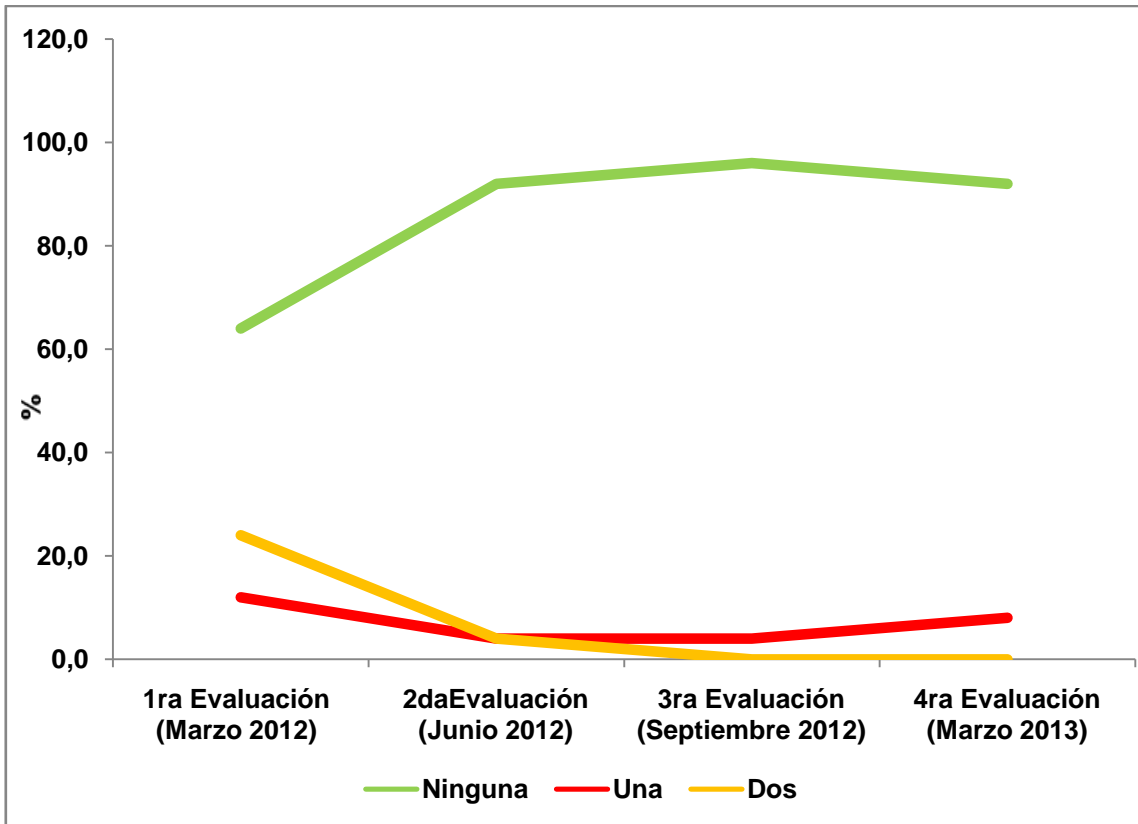
Tabla N° 18: Compromiso Articular Sinovitis (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Número de Articulaciones afectadas	Compromiso Articular (Sinovitis)							
	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ninguna	16	64,0	23	92,0	24	96,0	23	92,0
Una	3	12,0	1	4,0	1	4,0	2	8,0
Dos	6	24,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

En la tabla N° 18 se apreció sinovitis de rodilla en 36% de los pacientes en la primera evaluación, 8% en la segunda evaluación, 4% en la tercera evaluación y 8% en la cuarta evaluación.

www.bdigital.ula.ve



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012. www.bdigital.ula.ve

Gráfico N° 14: Compromiso Articular Sinovitis (Rodilla) de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

6. Evaluar dolor articular mediante la Escala Visual Análoga (EVA)

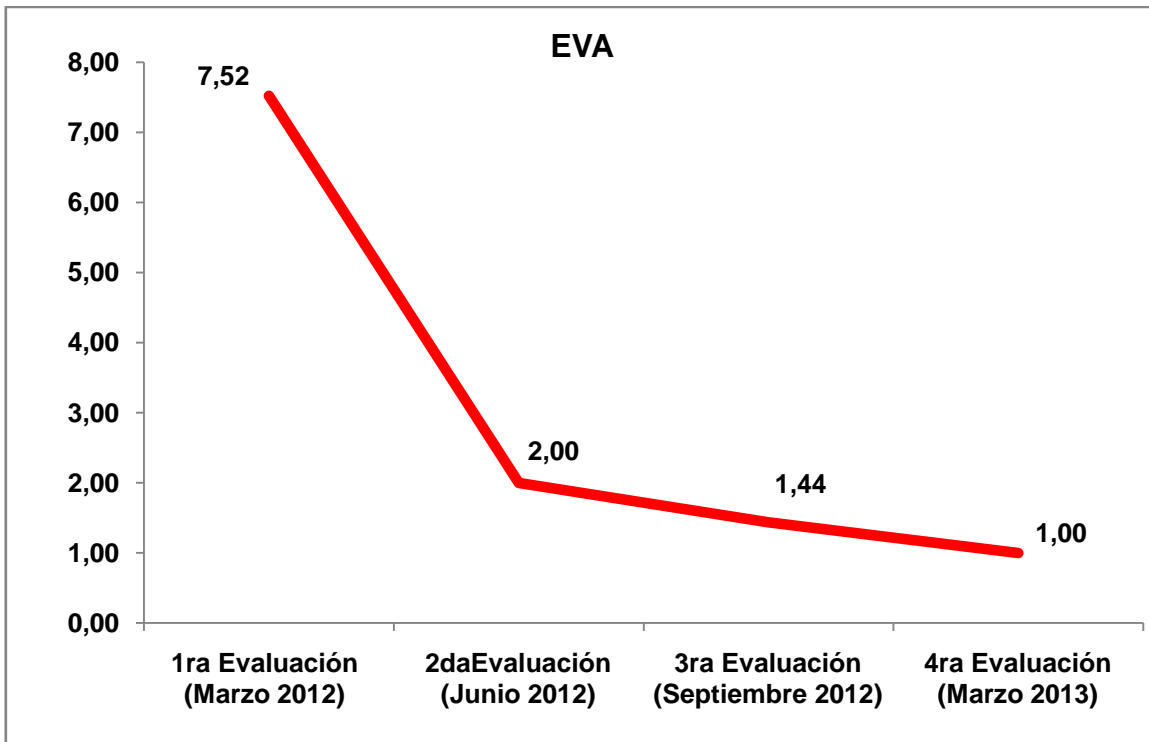
Tabla N° 19: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la Escala Visual Análoga del Dolor de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

EVA	Mínimo	Máximo	Me ± Ds	p*
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	5	10	7,52±1,47	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	0	5	2,00±1,38	0,000*
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	0	6	1,44±1,32	0,000*
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	0	5	1,00±1,15	0,000*

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. * Estadísticamente Significativo

Nota: La Escala Visual Análoga se evaluó sobre una línea horizontal de 0 a 10 cm, donde 0 es ausencia de dolor y 10 es dolor insoportable

En la tabla N° 19 se observó en la escala EVA del dolor, que en la primera evaluación los pacientes refirieron entre 5 y 10 puntos, en la segunda evaluación 0 a 5 puntos, en la tercera evaluación de 0 a 6 puntos y en la última evaluación de 0 a 5 puntos



www.bdigital.ula.ve

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 15: Mínimo, Máximo media y desviación estándar de la escala EVA de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

7. Evaluar la actividad de enfermedad en pacientes con AR mediante el DAS

28 tratados con fármacos Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

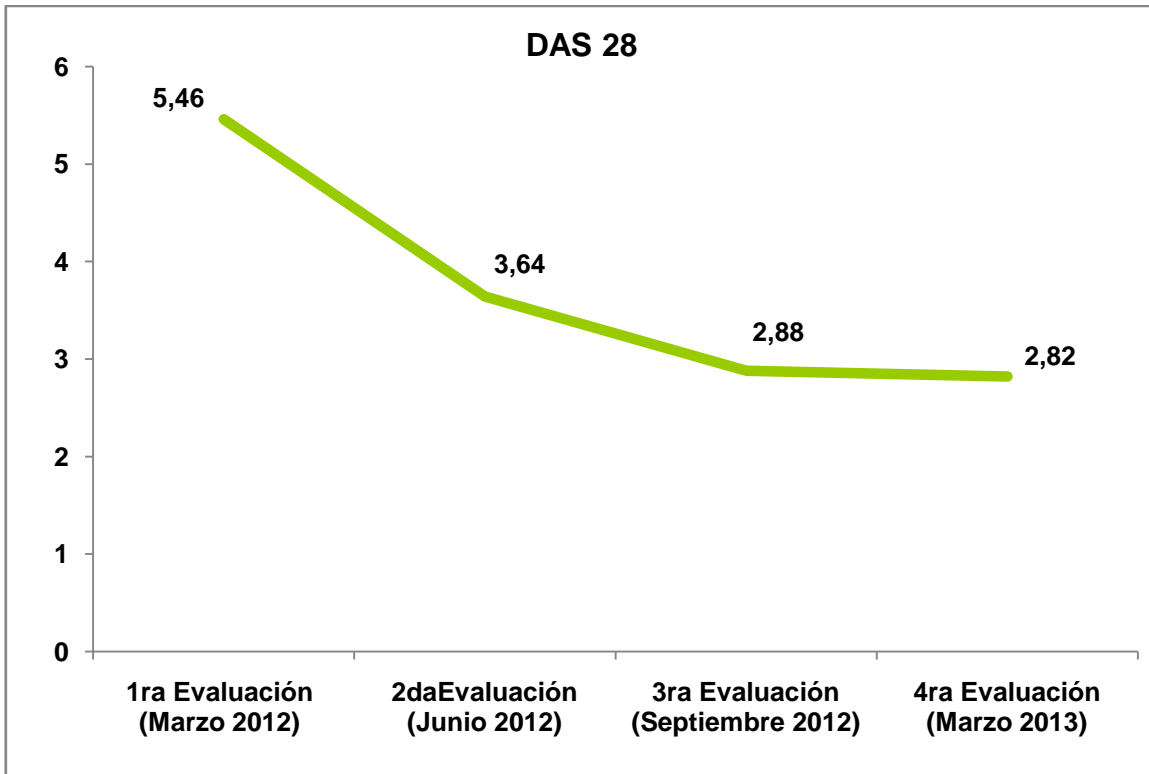
(Etanercept)

Tabla N° 20: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del DAS28 de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

DAS 28	Mínimo	Máximo	Me ± Ds	p*
1 ^{ra} Evaluación (Marzo 2012)	3,50	6,95	5,46±0,88	-
2 ^{da} Evaluación (Junio 2012)	1,62	4,94	3,64±1,07	0,000*
3 ^{ra} Evaluación (Septiembre 2012)	0,76	6,21	2,88±1,10	0,000*
4 ^{ra} Evaluación (Marzo 2013)	0,76	4,52	2,82±0,77	0,000*

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013. * Estadísticamente Significativo

En la tabla N° 20 se aprecia el DAS 28 que evaluó la actividad de la enfermedad, apreciando en la primera evaluación el rango estuvo entre 3,50 y 6,95, en la segunda evaluación entre 1,62 y 4,94, en la tercera evaluación entre 0,76 a 6,21 y en la cuarta evaluación entre 0,76 a 4,52.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2013.

Gráfico N° 16: Mínimo, Máximo media y desviación estándar del DAS28 de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

8. Evaluar la respuesta al tratamiento con Etanercept en los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA

Tabla N° 21: Tratamiento de los pacientes con AR evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Medicamentos Utilizados	1ra Evaluación (Marzo 2012)		2da Evaluación (Junio 2012)		3ra Evaluación (Septiembre 2012)		4ra Evaluación (Marzo 2013)	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
	ENBREL	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25
Metotrexate	25	100,0	24	96,0	20	80,0	18	72,0
AINES	20	80,0	10	40,0	7	28,0	6	24,0
Ácido Fólico	25	100,0	25	100,0	25	100,0	25	100,0
Prednisona	12	48,8	5	20,0	3	12,0	1	4,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

En la tabla° 21 se muestra el tratamiento recibido por los pacientes donde se aprecia que tanto el Etanercept como el acido fólico lo recibieron todos los pacientes desde la primera hasta la cuarta evaluación (100%), luego Metotrexate en la primera evaluación lo recibieron todos los pacientes (100%), en la segunda evaluación 96%, en la tercera evaluación 80% y en la cuarta evaluación 72%. Los AINES; 80% en la primera evaluación, 40% en la segunda evaluación, 28% en la tercera evaluación y 24% en la cuarta evaluación. La prednisona 48,8% en la primera evaluación, 20 %en la segunda evaluación 12 % en la tercera evaluación y 4% en la cuarta evaluación.

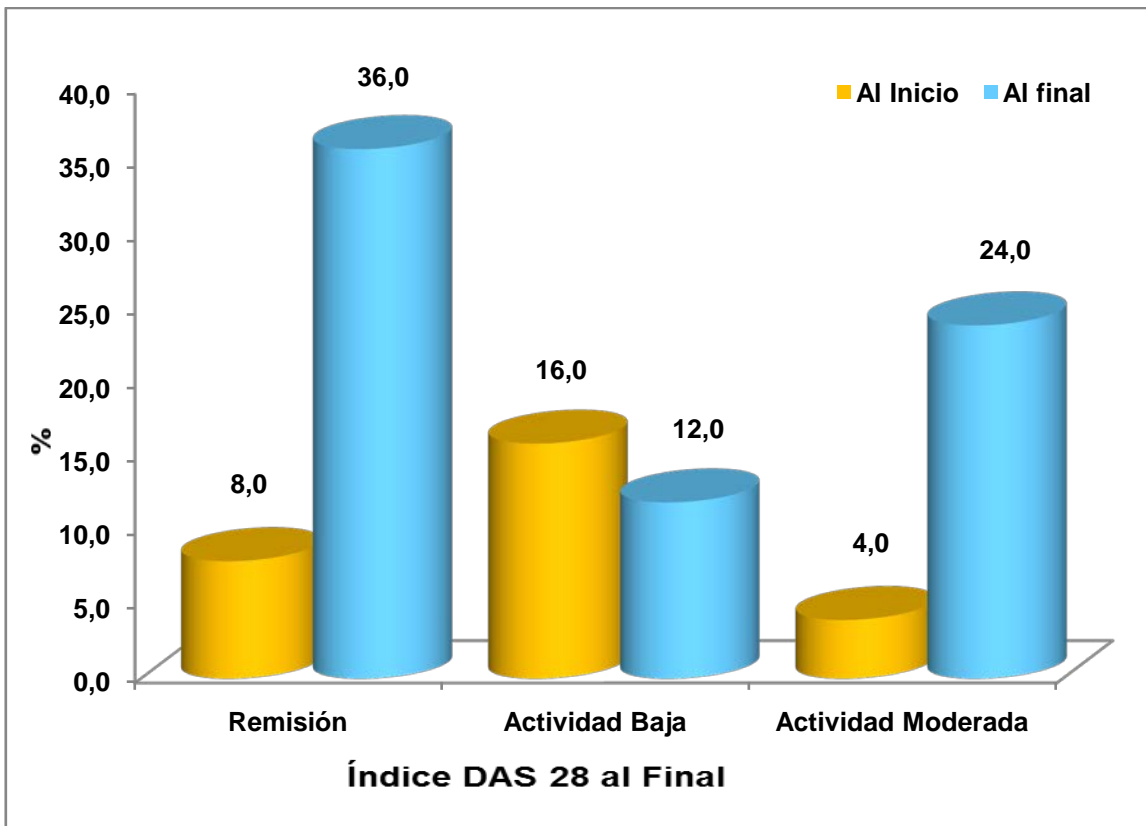
9. Evaluar la relación del DAS 28 al inicio y al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA.

Tabla N° 22: Relación Índice DAS 28 al Inicio vs Índice DAS 28 al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

Índice DAS 28 al Final	Índice DAS 28 al Inicio					
	Actividad Moderada		Actividad Alta		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Remisión	2	8,0	9	36,0	11	44,0
Actividad Baja	4	16,0	3	12,0	7	28,0
Actividad Moderada	1	4,0	6	24,0	7	28,0
Total	7	28,0	18	72,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.
 $p=0,127$ Chi-Cuadrado de Pearson No estadísticamente Significativo

En la tabla N° 23 se evidenció que de los 25 pacientes evaluados al final del estudio, 11 pacientes presentaron remisión de la enfermedad (DAS 28 < 2,6), 7 pacientes con actividad moderada y 7 pacientes con actividad baja.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

www.bdigital.ula.ve

Grafico N° 17 Relación Índice DAS 28 al Inicio vs Índice DAS 28 al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

10. Evaluar la relación de la VSG al inicio y al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA.

Tabla N° 23 Relación VSG al Inicio vs VSG al Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

VSG Inicial	VSG Final					
	Normal		Alterada		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Normal	2	8,0	0	0,0	2	8,0
Alterado	8	32,0	15	60,0	23	92,0
Total	10	40,0	15	60,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

p=0,127 Chi-Cuadrado de Pearson No estadísticamente Significativo

En la tabla N° 23 se observó la relación entre la VSG inicial y la VSG final demostrándose que solo 2 pacientes al inicio presentaron VSG normal y 8 pacientes con VSG alterada y al final de la evaluación de los 25 pacientes, 15 presentaron VSG alterada.

11. Evaluar la relación entre la VSG y EVA al inicio del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA..

Tabla N°24: Relación VSG al Inicio vs EVA Inicial de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

EVA Inicial	VSG Inicial					
	Normal		Alterada		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Dolor Moderado	2	8,0	11	44,0	13	52,0
Dolor Severo	0	0,0	12	48,0	12	48,0
Total	2	8,0	23	92,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.
 $p=0,260$ Chi-Cuadrado de Pearson No estadísticamente Significativo

En la Tabla N°24: se apreció que la relación entre VSG y EVA al inicio de la evaluación de los pacientes, que la VSG estuvo alterada en 11 pacientes de los cuales solo 2 pacientes presentaron dolor moderado y el dolor severo que no estuvo presente al inicio de la evaluación, sin embargo la VSG estuvo alterada en 12 pacientes

12. Evaluar la relación entre la VSG y la EVA al final del estudio en los pacientes tratados con Etanercept en la consulta de Reumatología- IAHULA.

Tabla N° 25: Relación VSG Final vs EVA Final de los pacientes evaluados en la consulta de Reumatología-IAHULA. Marzo 2012 – Marzo 2013

EVA Final	VSG Final					
	Normal		Alterada		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Ausencia de Dolor	2	8,0	7	28,0	9	36,0
Dolor Leve	8	32,0	7	28,0	15	60,0
Dolor Moderado	0	0,0	1	4,0	1	4,0
Total	10	40,0	15	60,0	25	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos. 2012.

p=0,227 Chi-Cuadrado de Pearson No estadísticamente Significativo

En la Tabla N°25 se apreció que la relación entre VSG y EVA al final de la evaluación de los pacientes, que la VSG estuvo alterada en 7 pacientes de los cuales 2 no tenían dolor, 8 pacientes que presentaron dolor leve, 7 de ellos presentaron VSG alterada y solo 1 paciente tuvo la VSG alterada sin dolor moderado.

DISCUSION

En el presente estudio se evaluaron veinticinco pacientes con AR según los criterios ACR/EULAR 2010⁷, mayores de 18 años, que acudieron a la consulta de Reumatología del IAHULA-Mérida en el período de febrero 2012 a marzo 2013, dichos pacientes fueron catalogados como Artritis Reumatoide temprana; ≤ a dos años de evolución de la enfermedad como lo reflejan diversos estudios^{9,26,27,28,29,30}.

Esta investigación consideró aspectos demográficos tales como género, edad, siendo las mujeres el género más representativo; y el grupo de edad entre 40 y 59 años de edad con un 60%, datos similares fueron referidos por Choy EHS y colaboradores³, Merkesdal S y colaboradores⁴. Fue evaluado el tiempo de inicio de los síntomas antes de la primera consulta el cual oscilo entre 2 meses a 24 meses, coincidiendo con los trabajos referidos en la bibliografía^{9,26,27,28,29,30}. Con respecto a las pruebas de laboratorio realizadas a nuestros pacientes, entre ellas el Factor Reumatoide^{24, 25}, que aunque reveló valores muy altos; con promedios de 1:1116,24, 1:1576,96, 1:1075,20 y 1:942,08 en las cuatro evaluaciones respectivamente lo cual según la literatura estos títulos altos están relacionados con mayor progresión de la enfermedad y daño articular, sin embargo esta relación no la observamos en nuestros pacientes ya que a pesar de estos títulos tan elevados, por el contrario, se evidenció mejoría clínica dada por el DAS 28, siendo de utilidad este Factor Reumatoide para el diagnóstico de inclusión en este estudio⁷. En relación al Anti-CCP, el cual se asocia con una enfermedad agresiva y erosiva, representa una ventaja sobre el Factor

Reumatoide (FR), pues tienen una mayor especificidad para el diagnóstico de AR, alrededor de 90% ⁸ y en los pacientes de este estudio, estuvo presente a títulos elevados en todas las evaluaciones, no encontrando ninguna asociación con actividad de la enfermedad pero si fue útil para incluir los pacientes en el momento del diagnóstico ya que dicha prueba forma parte de los criterios ACR/EULAR 2010^{7,9}.

La relación entre inflamación y daño articular ha sido bien establecida con los marcadores de inflamación VSG y PCR.^{11,12}, en nuestro estudio se observó una disminución progresiva de dichos valores, siendo mas evidente con la PCR; valores promedios: 13.47 ng/ml en la primera evaluación y de 4,48 ng/ml en la cuarta evaluación. Con respecto a la VSG se observó que en la primera evaluación el promedio más elevado de ésta fue de 34,04 mm/h, en la cuarta evaluación se observó un leve descenso de 24,56 mm/h dichos parámetros se corresponden con los datos de la literatura consultada donde los valores de VSG y PCR disminuyen progresivamente en respuesta al uso de FARMES¹⁶⁻¹⁹. Sin embargo cuando se hizo la relación de la VSG al inicio y al final del estudio 15 presentaron VSG elevada, demostrando que esta variable no es específica para evaluar remisión en forma aislada ya que puede estar elevada en otras situaciones no relacionadas con AR.

Con respecto al compromiso clínico articular evaluado en nuestro estudio, encontramos que el hombro en la primera evaluación, con respecto a artralgia ésta estuvo presente en 9 pacientes (36%) al comienzo de la evaluación y solo 5 pacientes (20%) en la cuarta evaluación y la inflamación articular estuvo presente solo en 1 paciente (4%).

Las artralgias en el codo en la primera evaluación se presentaron en 14 pacientes (56%) y solo 3 pacientes al final del estudio (12%); y la sinovitis solo estuvo presente en un solo paciente en 1 codo y 2 pacientes en ambos codos en la primera evaluación.

Las artralgias en muñecas, en la primera evaluación se evidenció en 12 pacientes (48%) en forma bilateral y una disminución del compromiso artrálgico en la cuarta evaluación; 4 pacientes (16%); de estos 3 pacientes con afectación bilateral. La sinovitis en las muñecas estuvo presente en 21 pacientes (84%) en la primera evaluación y de estos 20 pacientes (80%) compromiso bilateral y al final del estudio ningún paciente presentó sinovitis de muñeca. Las metacarpofalángicas (MCF) revelaron dolor articular al principio de la evaluación, en 15 paciente (60%); 10 de ellos con afectación de las 10 MCF y al final del estudio solo 6 pacientes (24%) presentaron artralgias, de estos 4 pacientes en 1 MCF y 2 pacientes en 2 MCF. La sinovitis se observó en 19 pacientes (76%) 12 pacientes con compromiso de 8 MCF y al final del estudio solo 5 pacientes (20%) presentaron sinovitis.

En las Interfalángicas proximales (IFPs) se evidenció dolor en 14 pacientes (56%); de estos; 13 pacientes con compromiso de las 10 IFPs y al final del estudio solo 6 pacientes presentaron artralgias (24%). La sinovitis en las IFPs se evidenció en 18 pacientes (72%); 14 pacientes (56%) con compromiso de las 10 IFPs y en la cuarta evaluación solo 3 (12%) pacientes presentaron sinovitis.

El compromiso artrálgico de las rodillas estuvo presente en 12 pacientes (48%) en forma bilateral y en la cuarta evaluación en 3 pacientes (12%). La sinovitis se observo en 9 pacientes (36%); 6 pacientes con compromiso bilateral y en la cuarta evaluación 2 pacientes (8%) presentaron sinovitis en una sola rodilla.

La afectación articular tanto de dolor como de inflamación en los pacientes de nuestro estudio, se observó una disminución progresiva de dichas manifestaciones, desde la primera a la última evaluación, evidenciado por el DAS 28 en respuesta al tratamiento utilizado (FARMES) como lo revelan los diversos estudios consultados¹⁴⁻¹⁹

El DAS 28 que evalúa la actividad de la enfermedad^{7,13,14} determinó que en la primera evaluación el rango estuvo desde 3,50 a 6,95, revelando una actividad de moderada a alta actividad y en la cuarta evaluación entre 0,76 a 4,52 revelando tanto remisión de la enfermedad como moderada actividad. Al relacionar el DAS 28 al inicio y al final del estudio se evidenció remisión (DAS 28 < 2,6), 7 pacientes con actividad moderada y 7 pacientes con actividad baja de la enfermedad lo cual reveló que el DAS 28 es el mejor índice de actividad de enfermedad en respuesta al tratamiento con biológicos.

En la Escala Visual Análoga (EVA) del dolor se apreció que en la primera evaluación los pacientes refirieron dolor entre 5 y 10 puntos y en la última evaluación de 0 a 5 puntos, apreciándose una mejoría del dolor manifestada por cada paciente^{13,14}

Al relacionar VSG y EVA al inicio de la evaluación de los pacientes, observamos que la VSG estuvo alterada en 11 pacientes; de estos, 2 pacientes con dolor moderado y el dolor severo que no estuvo presente al inicio de la evaluación, sin embargo la VSG estuvo alterada en 12 pacientes.

Cuando se hizo la relación entre VSG y EVA al final se apreció que la VSG estuvo alterada en 7 pacientes de los cuales 2 no tenían dolor, 8 pacientes que

presentaron dolor leve 7 de ellos presentaron VSG alterada y solo 1 paciente tuvo la VSG alterada sin dolor moderado.

Esta relación entre EVA y VSG lo que revela es que a pesar de que el paciente refería mejoría clínica demostrado por el EVA, sin embargo las cifras de VSG estuvieron elevadas en casi todas las evaluaciones.

En cuanto al tratamiento con el inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (Etanercept) se le indicó a todos los 25 pacientes del estudio; 25 mg via subcutánea 2 veces por semana, siendo bien tolerado y sin manifestaciones adversas, desde la primera hasta la cuarta evaluación, mostrando una mejoría notable, evidenciada tanto por la exploración clínica osteoarticular y el DAS 28, comentados anteriormente, lo cual revela la importancia de diagnosticar y tratar la AR de inicio reciente o temprana con FARMES biológicos. Todos los pacientes recibieron Metotrexate (MTX) desde el inicio del estudio, vía oral, 7,5 mg a 15 mg 2 veces por semana, en la segunda evaluación 24 pacientes (96%) recibieron MTX, en la tercera evaluación 20 pacientes (80%) y en la cuarta evaluación 18 pacientes (72%). Los pacientes que descontinuaron el MTX se debió a que presentaron reacciones adversas a dicho medicamento (reacciones alérgicas, anemia y manifestaciones gastrointestinales); reacciones similares referidas en la literatura¹⁵. A estos pacientes que recibieron MTX se les indico acido fólico; 10 mg semanal; la mayoría de los estudios sostienen que la combinación de los medicamentos biológicos con MTX para la AR se obtienen mejores resultados, como lo reflejan diversos estudios^{5,15-19}

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se les indicó a los pacientes que presentaron dolor o inflamación de moderada a severa intensidad; al inicio del

estudio a 20 pacientes (80%), a 10 pacientes (40%) en la segunda evaluación, a 7 pacientes (28%) en la tercera evaluación y a 6 pacientes (24%) en la cuarta evaluación. La prednisona se le prescribió a aquellos pacientes que presentaron dolor o inflamación de moderada a severa intensidad que no respondían a AINES; 12 pacientes (48%) en la primera evaluación, 5 pacientes (20 %) en la segunda evaluación, 3 pacientes (12 %) en la tercera evaluación y solo 1 paciente (4%) en la cuarta evaluación. Podemos que la necesidad de los pacientes para utilizar tanto la prednisona como los AINES, cada vez fue menor en cada evaluación.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

1. Los criterios ACR/EULAR 2010 para AR nos permitieron diagnosticar precozmente la enfermedad.
2. El género más afectado fue el sexo femenino (96 % de los pacientes) siendo el el grupo de edad más afectado estuvo entre la cuarta y sexta década de la vida.
3. El Antipeptido Cíclico Citrulinado y el Factor Reumatoide fueron de utilidad para el diagnóstico de la AR.
4. La Velocidad de Sedimentación Globular y la Proteína C Reactiva mostraron un descenso en sus valores de manera progresiva en concordancia con la mejoría clínica de los pacientes.
5. El Índice de Actividad de Enferme (DAS 28) y la Escala Visual Análoga reflejaron disminución de actividad de la enfermedad y del dolor respectivamente desde la primera hasta la cuarta evaluación de los pacientes.
6. Las manifestaciones clínicas articulares; tanto artralgiás como sinovitis revelaron una franca mejoría en las 28 articulaciones evaluadas; principalmente el componente inflamatorio.

7. La combinación de Etanercept y Metotrexate evidenció disminución y remisión de la actividad de la enfermedad tal como lo refiere la literatura referida anteriormente.

8. El tratamiento combinado de inicio temprano incrementa la remisión y reduce la progresión radiológica y también aumenta la probabilidad de la remisión libre del inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral. La remisión sostenida se ha asociado con un nivel menor de anormalidades inmunológicas, este dato soporta la teoría de que la terapia inicial esta asociada con normalización del sistema inmune y / o suspensión exitosa del tratamiento puede ser lograda cuando estas anormalidades ya no se observan (Guías Venezolanas Para El Tratamiento De La Artritis Reumatoide Con Agentes Biológicos 2011)

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

1. Difundir y reforzar la adherencia a las guías y consensos para el manejo de la AR (Guías venezolanas para el manejo de AR) para diagnosticar oportunamente los pacientes.
2. Continuar el estudio para hacerle seguimiento a los pacientes evaluados.
3. Evaluar a los pacientes con AR cada 3 meses, mediante parámetros clínicos y paraclínicos para su mejor seguimiento.
4. Evaluar efectos colaterales y tolerabilidad del Metotrexate y del Etanercept.
5. Realizar un estudio con mayor número de pacientes.
6. Difundir a través de charlas, folletos, medios de comunicación, la importancia de conocer esta enfermedad y las complicaciones que ella conlleva, dirigida tanto a la población en general como al personal de salud.
7. La utilización de terapia biológica en forma precoz y oportuna evita el daño estructural articular en los pacientes tratados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3):513-537.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–108
3. Choy EHS., Panayi GS. Cytokine pathways, and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-176.
4. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O, et al. Indirect medical cost in early rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 528-534
5. Rodriguez V, Caliz R: III Actualizacion del Consenso de La Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatóide. *Reumatol. Clinic* 2006; Supl 2 : S52-9.
6. Garcia de Vicuña R, Garcia Ortiz A. Artritis Reumatoide. *Medicine* 2205; 9 (28): 1805-1814.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-2581
8. Schellekens Ga, De Jong Ba, Van Den Hoogen Fh, Van De Putte Lb, Van Venrooij Wj. Citrulline is one essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-81.

9. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld Fc, Hazes Jm. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
10. Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinsblat ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* Third ed. Vol. 1. Mosby; 2003; 833-41.
11. Graudal et Al. Inflammatory patterns in rheumatoid arthritis estimated by the number of swollen and tender joints, the erythrocyte sedimentation rate, and hemoglobin: Long term course and association to radiographic progression. *J Rheumatol* 27(1): 2000; 47–57.
12. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43(7) 2001; 1473–1477.
13. Prevoo MI, Van 'T Hof Ma, Kuper Hh, Van Leeuwenma, Van De Putte Lb, Van Riel PI. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
14. Alfaro J, Ugarte M, Acevedo E., El DAS 28 VSG correlaciona bien con sus variantes para evaluar la actividad de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Peruana de Reumatologia* 2008; volumen 14 (I)
15. GUIAS VENEZOLANAS PARA EL TRATAMIENTO de Artritis Reumatoide con Agentes Biológicos. Caracas 20 de junio del 2011

16. Kavanaugh A, Klareskog L, Van Der Heijde D, Li J, Freundlich B, and Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008 October 67(10) 1444–1447
17. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008; 372:375-382.
18. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:675-681.
19. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443-1450
20. Hernández B. Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamientos biológicos. Postura a favor. *Reumatología Clínica*. V Simposio de Artritis Reumatoide. Volumen 05. Número Extra.1. Abril 2009
21. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *BR.J.Rheumatol*. 1995. Nov; 34 Suppl 2:43-8
22. Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C, Breedveld, Maxime Dougados et al. EULAR recommendations for the management of

rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs .Ann Rheum Dis 2010;69: 964– 975

- 23.** Emery P, Breedveld FC, Hall S, *et al.* Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82
- 24.** Goekoop-Ruiterman YP, 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;52:3381–90.
- 25.** Schneider M, Klaus K, Schneider M, Klaus K, Rheumatoid Arthritis-Early Diagnosis and Disease Management. *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(27–28): 477–84
- 26.** Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–24.
- 27.** BUKHARI M, HARRISON B, LUNT M, SCOTT DG, SYMMONS DP, SILMAN AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1248-53.
- 28.** Breedveld Fc, Kalden Jr. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-33.
- 29.** Machold Kp, Eberl G, Leeb Bf, Nell V, Windisch B, Smolen Js. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl* 1998; 53: 13-9.

- 30.** Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 233-7
- 31.** Carter J. Functional Disability Determination of the Rheumatoid Arthritis Patient—A Failing System. *US Musculoskeletal Review*, 2007; 2:26-27
- 32.** COMBE B, LANDEWE R, LUKAS C, BOLOSIU HD, BREEDVELDF, DOUGADOS M ET AL. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45.
- 33.** Ibáñez Bosch, Rosario. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes que presentan artritis reumatoide con hepatitis Management of difficult clinical situations in rheumatoid arthritis: Hepatitis. *Reumatología clínica*. Volumen 5, Supplement 1, April 2009, Pages 53-60
- 34.** Guilarte A, García J, Levy G, Franco L y colaboradores. Pautas y guías para el diagnóstico y el tratamiento de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide a ser tratados con agentes biológicos (anti-TNF). *Archivos de Reumatología*. Vol.12, N°1. 2004, pp 22-28.

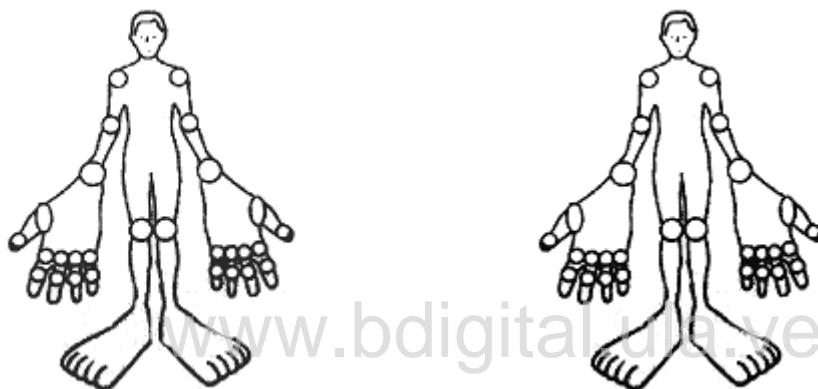
INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN: DAS 28

El reumatólogo que habitualmente le atiende valorara los siguientes parámetros:

Número de articulaciones dolorosas y tumefactas (Mínimo 28). En este homúnculo

están representadas las 28 articulaciones que mínimamente se han de valorar:

Pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, rodillas, hombros y codo)



Número de articulaciones **Dolorosas** Número de articulaciones **inflamadas**

La valoración de la actividad de la enfermedad que habrá de hacer su reumatólogo y usted mismo.

¿Cómo se encuentra hoy?

Muy bien \longleftarrow \longrightarrow Muy mal

Análíticas: Reactantes de fase aguda: PCR y VSG. Y otros parámetros que le servirán para valorar posibles efectos adversos producidos por las medicaciones que está utilizando

Evaluar la capacidad funcional (Función física auto percibida). Se utiliza el test HAQ (Health Assessment Questionnaire Disability Scale) que consta de 20 preguntas. Una variación de 0,25 puntos, supone un cambio real o significativo)

Se le solicitarán radiografías de las manos, pies. Estas radiografías se solicitaran antes de decidir la inclusión del paciente.

Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, mediante un cuestionario validado

Los cuatro primeros parámetros sirven para valorar la actividad de la enfermedad, mediante un instrumento cuantitativo llamado DAS28 (Disease Activity Score) que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una escala Analógica visual, y la Velocidad de Sedimentación en la analítica del paciente.

La fórmula matemática del DAS28 es la siguiente:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{\text{artic.dolorosas} + 0,28 \sqrt{\text{artic.inflamadas} + 0,70 \ln \text{VSG} + 0,014 \text{ES}}}$$

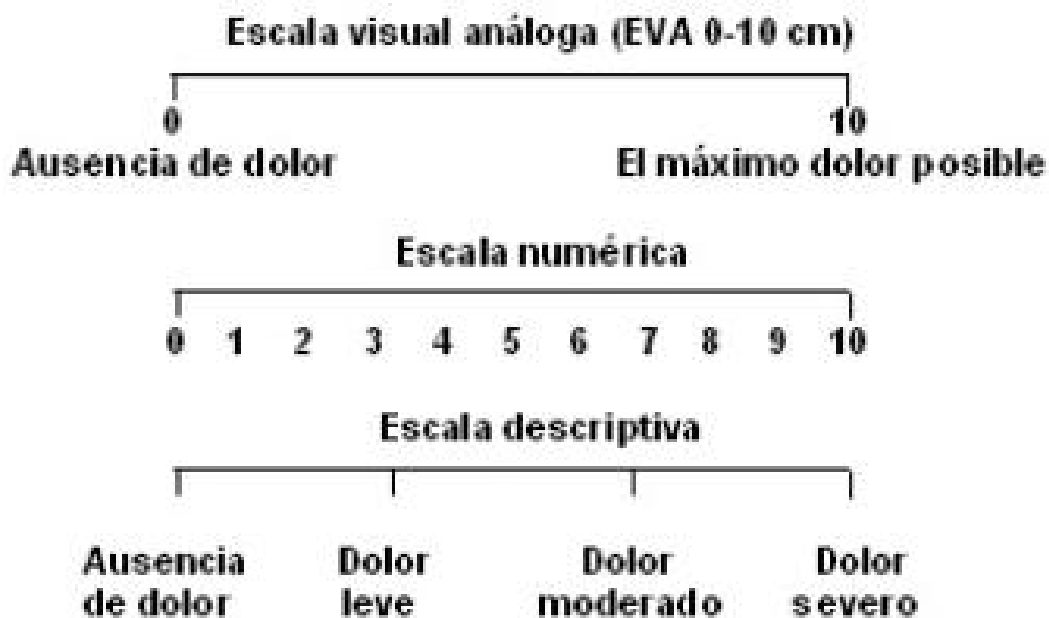
Esta fórmula nos da un número, por el que sabremos si la actividad inflamatoria de la AR y si la misma está al tratamiento. En la tabla siguiente figuran los criterios de actividad y de respuesta al tratamiento mediante el DAS28

	Mejoría > 1,2	Mejoría =1,2 y > 0,6	Mejoría = 0,6
DAS = 3,2 Baja actividad	Respuesta Buena		
DAS > 3,2 y = 5,1 Actividad moderada	Respuesta moderada		
DAS > 5,1 Alta actividad		Sin respuesta	

ESCALA ANALOGA VISUAL DEL DOLOR (EVA)



www.bdigital.ula.ve



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CORRELACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA (LABORATORIO) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) TEMPRANA EN RESPUESTA AL USO DE INHIBIDOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI TNF); ETANERCEPT

Coordinadores del Proyecto: Dres. Humberto Riera y Maritza Quintero

Participantes: Unidad de Reumatología del IAHULA y Unidad de Medicina Interna (Res. Dr. Juan Carlos Adarmes Betancourt)

Asesores Epidemiológicos: Dra. Mariflor Vera y Lic. Francisco Salcedo

www.bdigital.ula.ve

Información sobre el estudio:

Usted ha sido invitado a participar en una investigación sobre **correlación clínica y paraclínica (laboratorio) en pacientes con artritis reumatoide (ar) temprana en respuesta al uso de inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti tnf); etanercept**

Esta investigación es coordinada por los Dres. Humberto Riera y Maritza Quintero y realizada por los reumatólogos de las Unidades de Reumatología de Mérida y la Unidad de Medicina Interna (Res. Dr. Juan Carlos Adarmes Betancourt)

El propósito de esta investigación es evaluar mediante la evaluación clínica y de laboratorio la inflamación articular de pacientes que han sido diagnosticados recientemente con Artritis Reumatoide y la respuesta al tratamiento con Etanercept. Los pacientes se evaluarán al comienzo del estudio, a los 3 meses, 6 meses y a los 12 meses.

Se espera que en este estudio participen aproximadamente 30 pacientes como voluntarios. Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará que firme ésta hoja de consentimiento informado

El participar en este estudio le tomará aproximadamente media hora cada evaluación.

Riesgos y beneficios Los riesgos asociados con este estudio están dados por los efectos colaterales del medicamento, los cuales serán vigilados estrictamente por los investigadores y en ese caso el medicamento será suspendido y tratadas las complicaciones que puedan surgir.

Los beneficios esperados de esta investigación son detectar en forma precoz la inflamación articular e iniciar el tratamiento con Etanercept y así evitar el daño de la articulación. Los gastos por concepto de pruebas de laboratorio, RX y medicamento (Etanercept) serán cubiertos por la Unidad de Reumatología participante durante el tiempo del estudio.

Confidencialidad

La identidad del participante será protegida. Toda información o datos que pueda identificar al participante serán manejados confidencialmente. Si publicamos los

resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera.

Derechos

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad.

Si tiene alguna pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con los Reumatólogos de las Unidades participantes.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

www.bdigital.ula.ve

Nombre del participante: _____

Firma: _____

Fecha: _____

He discutido el contenido de esta hoja de consentimiento con el arriba firmante. Le he explicado los riesgos y beneficios del estudio.

Nombre del investigador o persona designada: _____

Firma: _____ Fecha: _____ Teléfono: _____

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CORRELACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA (LABORATORIO) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) TEMPRANA EN RESPUESTA AI USO DE INHIBIDOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI TNF); ETANERCEPT

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Nombres y Apellidos: _____

Cedula de Identidad: _____

Dirección de Habitación: _____

Telefono: _____

DATOS DEMOGRAFICOS

1. Edad: años _____ 2. Género: Masculino _____

Femenino _____

3. Ocupación: _____

4. Edo Civil: _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

Meses: _____

HALLAZGOS DE LABORATORIO

VSG: _____

PCR: _____

AntiCCP: _____

RA test: _____