

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**ARTRITIS REUMATOIDE:
ENFERMEDAD EROSIVA DE MANOS
SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS**

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Reumatología
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Reumatología
Abril 2012**

Índice

1.	Introducción.....	2
2.	Antecedentes.....	6
3.	Objetivos.....	19
4.	Materiales y Métodos.....	20
5.	Resultados.....	29
6.	Discusión y análisis de resultados.....	34
7.	Recomendaciones.....	38
8.	Referencias Bibliográficas.....	39
9.	Anexos.....	47
10.	Permisos del autor para copiar el trabajo.....	52

Índice de Tablas y Graficas

Tabla 1. Lugar de procedencia.....	30
Tabla 2. Ocupación.....	30
Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con y sin erosiones.....	32
Tabla 4. Variables asociadas a mayor riesgo de erosión.....	33
Grafica 1. Año de diagnostico.....	31

Resumen

Objetivo: Determinar el porcentaje de enfermedad erosiva de manos en pacientes con Artritis Reumatoide. **Metodología:** Se realizó un estudio, observacional y analítico de 115 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide seleccionados al azar. A todos los pacientes se les realizó radiografía de manos antero posterior, la cual fue interpretada por medio del punteo de Genant por 2 observadores segados. **Resultados:** Se encontró una edad promedio para los pacientes con y sin erosiones de 44.1 ± 15.32 y 41.44 ± 14.76 años respectivamente sin encontrar diferencia estadística ($p=0.347$, IC, 95% 2.92-8.24). El 51(44.35%) tenía por lo menos una erosión en manos, con un índice de correlación interobservador para el punteo total de 0.92, las articulaciones más afectadas fueron segunda metacarpo falángica 22(43.14%), tercera metacarpo falángica 14(27.45%), segunda interfalángica proximal 14(27.45%), cubito 26(51%) y radio 20(39.22%). Se encontró que más de 9 de articulaciones inflamadas al diagnóstico se asociaba a un OR de 2.66, IC, 95% 1.24-5.74, aquellos pacientes con más de 24 meses de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico tenían más riesgo de tener erosiones con un OR 3.20, IC, 95% 1.53-7.43. **Conclusiones:** El 44.35% de los pacientes con Artritis Reumatoide tiene erosiones en manos, los factores asociados a la presencia de erosiones son el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, el número de articulaciones inflamadas al diagnóstico, la presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado positivos, una velocidad de sedimentación globular elevada al diagnóstico y la actividad clínica persistente (DAS 28 ≥ 4 .)

1. Introducción

La Artritis Reumatoide, enfermedad crónica inflamatoria de origen autoinmune, que de forma característica causa inflamación y destrucción articular, generalmente con un curso prolongado de exacerbaciones y remisiones que puede o no asociarse a manifestaciones sistémicas (1). El daño articular y discapacidad en los pacientes con artritis reumatoide se incrementa a medida que avanza la duración de la enfermedad.

En Artritis Reumatoide temprana menor de 6 meses, 30-73% de los pacientes desarrolla una o más erosiones en las manos o carpos en los siguientes cinco años. En Artritis Reumatoide establecida el incremento anual de los punteo de daño radiológico es de 1.9%, después de 20 años el 43% de los pacientes tendrá el máximo daño articular posible. El cuestionario de salud HAQ muestra un incremento de 0.33 por año, se ha encontrado una clara relación entre progresión radiográfica y deterioro funcional (63). La progresión Radiográfica en Artritis Reumatoide establecida proporciona una medida objetiva del daño anatómico que define el curso de la enfermedad y los efectos a largo plazo del tratamiento.

Seis estudios longitudinales prospectivos de 103-378 pacientes con Artritis Reumatoide seguidos durante 20 años, mostraron que en al inicio los pacientes tenían menos del 3% del daño radiográfico posible, cifra que ascendió a 11% a los 5 años y 40% a los 20 años; la tasa anual de progresión se incrementa de 1.6% máximo anual a una tasa de más de 2% anual. Entre 1977-1998 cinco estudios prospectivos de 40-147 pacientes con Artritis Reumatoide seguidos durante 12 meses, el 60-73% desarrollo 1 o más erosiones en manos y carpos. Una cohorte mas reciente mostró que solo 41% de 335 pacientes desarrollaron erosiones (63).

Pareciera ser que los carpos son las articulaciones que mayor daño sufren, en una serie de 103 casos seguidos a 20 años se encontró que el 18% de los carpos estaba completamente destruidos y solo un 25% de los pacientes no tenían erosiones. En esta misma serie solo 7 pacientes presentaba daño importante en tobillo y 17 tenían cambios menores (64). Estudios prospectivos muestran que hasta un 75% de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana ya tiene erosiones y que la mayoría las desarrolla durante los primeros 2 años de enfermedad; las articulaciones de los pies pueden erosionarse más temprano que las manos, sin embargo la mayoría lo hace de forma casi simultánea. La columna cervical desarrolla daño durante los primeros 10 años de enfermedad, el porcentaje de pacientes con subluxación atlantoaxoidea incrementa con la duración de la enfermedad (65). En el caso de Artritis Reumatoide temprana un estudio realizado en España en pacientes con AR ya tratados con FARMES mostró que el 21% ya tenía erosiones al momento del diagnóstico y 38% desarrollo erosiones a un año de seguimiento; el score de Larsen paso de 1.9 ± 3.3 a 5.6 ± 9.8 en un año y el 26% de los pacientes presento incremento en el conteo de erosiones (69). Existen una serie de factores considerados de mal pronóstico o que se asociación a una mayor progresión radiográfica.

En una serie de 439 pacientes con poliartritis inflamatoria, aquellos con factor reumatoide positivo a títulos altos mostraron mayor progresión radiográfica que aquellos que eran seronegativos. En un análisis de 8 estudios que incluyó 1, 395 pacientes se encontró una asociación clara entre la presencia de factor reumatoide a títulos altos y una mayor progresión radiográfica (64).

Actualmente los anticuerpos anti péptido citrulinado (anti.CCP) han sido asociados a mayor severidad de la enfermedad y mayor deterioro radiológico. Schellekens, et al, en el año 2002 tras evaluar 144 pacientes con AR, encontró que la presencia de FR IgM y anti-CCP eran predictores de cambios radiográficos (erosión) a dos años de seguimiento, con un valor predictivo positivo del 91% (66). Kroot, et al reportó anti-CCP positivos en 70% de 273 pacientes con AR, con menos de un año de síntomas de la enfermedad, los pacientes con anti-CCP positivo desarrollaron mayor daño radiológico después de 6 años de seguimiento (67).

Se ha visto que los individuos con HLA DRB1 *04, *01 positivo tiene anti-CCP positivos, a mayores títulos y con mayor frecuencia, estos individuos presentan una mayor progresión radiográfica comparado con los no portadores. En un estudio publicado por Kaltenhauser, et al, el autor encuentra que la presencia de anti-CCP positivos tienen una sensibilidad y especificidad del 86 y 40% para predecir destrucción articular (68).

La presencia del epítoto compartido HLA DRB1 *04 y la presencia de erosiones tempranas tienen una sensibilidad del 75 y 86% respectivamente con una especificidad del 60 y 54% para predecir destrucción articular(68). A 10 años se ha encontrado en pacientes con AR temprana que la presencia velocidad de sedimentación globular alta, FR a títulos altos, anti-CCP positivos, niveles altos de metaloproteinasas de matriz-3 y un escore radiográfico basal son predictores de mayor progresión radiográfica. Pareciera ser que la presencia basal de erosiones es el más importante parámetro independiente para progresión radiográfica (OR: 5.64; 95% IC 1.78 - 17.86). Sin tomar encuentra el parámetro radiográfico la PCR y VS son buenos parámetros para predecir mayor daño radiográfico a 10 años (70). El daño articular y la discapacidad incrementa en relación a la duración de la artritis reumatoide, la discapacidad medido por HAQ se correlaciona con duración de la enfermedad (CC 0.27-0.30); el punto de unión entre el daño radiográfico y la discapacidad es fuerte (CC 0.3-0.7); en fases iniciales de la enfermedad la relación entre HAQ y daño radiográfico no es vista, después de 5-8 años esta relación es claramente observada (71).

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica con costos altos del cuidado de la salud; los costos de la salud relacionados con artritis reumatoide se correlacionan bien con el grado de discapacidad. Un puntaje HAQ de 3 representa en promedio tres veces más costos del cuidado de la salud, esto equivale a 45,000\$ por paciente durante cinco años que duro el estudio de Fries et al, en comparación con un paciente con HAQ de 1 que representa aproximadamente 15,000\$ (72).

Un 50% de estos costos se gastan en ingresos hospitalarios. El costo total acumulado a lo largo de la vida en un paciente con Artritis Reumatoide en Estados Unidos de Norte América, sin terapia biológica se ha estimado entre 61,000 y 122,000\$, muy similar a lo

observado en pacientes con cardiopatía isquémica y cáncer, siendo los costos indirectos el doble de los costos directos. Entre 1992-1993 en el Reino Unido el impacto económico global de la Artritis Reumatoide se estimó en 1,256 billones de libras esterlinas. En la literatura médica nacional existen muy pocos datos de estos costos asociados a AR. La Artritis Reumatoide supone cerca del 30% de los gastos hospitalarios ocasionados por todos los procesos médicos del aparato locomotor (73), sin embargo, estos gastos sanitarios, que se integran en los costos directos son muy inferiores al costo indirecto provocado por la pérdida de la capacidad laboral. En España, la Artritis Reumatoide causa cerca del 0,7% de las invalidez permanente total, alrededor del 1,7% de las incapacidades absolutas para cualquier tipo de trabajo y casi el 5% de las grandes invalideces (74).

El gasto farmacéutico representa menos del 25% de los costos directos y estos, a su vez, suponen menos de la mitad del costo total de la Artritis Reumatoide. La medicación prescrita a los pacientes con Artritis Reumatoide incluye analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), fármacos destinados a evitar efectos adversos gastrointestinales, osteoporosis secundaria y los fármacos para enfermedades concomitantes, entre las que destacan hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía isquémica y EPOC. Otros costos relacionados con la Artritis Reumatoide y el deterioro radiológico son el resultado de los cambios de empleo, restricciones causadas por dolor y destrucción articular. Las limitaciones que resultan de la enfermedad provocan cambios de empleo, reducción en las horas de trabajo, pérdida del empleo y en algunos casos retiro permanente de forma prematura, con la consiguiente incapacidad para cubrir los costos de la enfermedad. Las restricciones en el empleo generalmente ocurren temprano en el curso de la enfermedad y se presentan a 2 años del diagnóstico, lo cual correlaciona con el período en que ocurre el daño radiológico.

Pareciera ser que las mujeres tienen la probabilidad de tener niveles más altos de actividad de la enfermedad, sufrir más dolor, tener una reducción de la funcionalidad mayor y experimentar más alteraciones psicológicas. Los pacientes con más bajos ingresos tienden a verse más afectados por la enfermedad que el promedio, tienen mayor reducción de la calidad de vida y mayor mortalidad.

Por estas razones es importante determinar el porcentaje de enfermedad erosiva de manos en los pacientes y establecer si existe relación entre el daño articular y los factores de mal pronóstico ya estudiados para otros grupos poblacionales. El conocimiento de estos factores nos permite tener argumentos validos para instituir una terapia temprana y más agresiva que permita limitar el daño radiológico y con esto evitar el deterioro funcional de los pacientes.

Se realizó un estudio observacional, analítico, que incluyó 115 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide; seleccionados al azar. A todos los pacientes se les realizó radiografía de manos antero posterior y fue valorada por medio del punteo de Genant por dos observadores segados. Los pacientes fueron separados en dos grupos, pacientes con erosiones y pacientes sin erosiones.

Fue revisado el expediente clínico de cada una de los pacientes para registrar datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de los 115 pacientes incluidos. Las variables fueron registradas en una matriz de datos en el programa EPI-INFO. Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de T-Student, para las variables cualitativas prueba de X^2 . Los datos fueron presentados en media, desviación estándar, frecuencias, proporciones y porcentajes. Por medio de análisis de regresión logística se determinó que variables se asociaban a mayor riesgo de presentar erosiones en manos, para cada una de estas variables fue calculado la razón de desigualdad (OR).

Se encontró 44.35% de erosiones en manos, al comparar los pacientes con y sin erosiones se encontró en el grupo de pacientes con erosiones predominio del sexo femenino 49(96.1%) contra 57(89.1%) en los pacientes sin erosiones con una relación mujer: hombre de 24:1 en el grupo de pacientes con erosiones. La proporción de indígenas entre los 2 grupos no mostro diferencias, $p=0.775$, se encontró que los pacientes con erosiones tenían mayor tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (26 ± 15 contra 15 ± 15.6) al compáralos con los pacientes sin erosión si mostraba diferencia estadística y se asociaba a un OR 3.20, IC, 95% 1.33-7.74. Más de nueve articulaciones inflamadas al diagnóstico de asocio a un OR 2.66, IC, 95% 1.24-5.74. También se encontró que aquellos pacientes con actividad clínica persistente y velocidad de sedimentación globular alto ≥ 60 mm/hr tenían mayor riesgo de presentar erosiones, con un OR 3.38, IC, 95% 1.53-7.43.

De acorde a los datos encontrados el porcentaje de enfermedad erosiva de manos (44.35) es muy similar a lo reportado por otros autores. No encontramos relación entre los títulos de factor reumatoide, proteína C reactiva y la presencia de erosiones. Se encontró que más de nueve articulaciones inflamadas al diagnóstico (OR 2.66), mas de 24 meses de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (OR 3.20). La actividad clínica persistente (DAS 28 ≥ 4) y una velocidad de sedimentación globular alta tiene asociación con la presencia de erosiones con un OR 3.38, IC 95% 1.53-7.43 y 2.86, IC, 95%1.18-6.96, respectivamente.

2. Antecedentes

2.1. Aspectos Históricos de la Artritis Reumatoide

Artritis Reumatoide (AR) enfermedad crónica inflamatoria de origen autoinmune, que de forma característica causa inflamación y destrucción articular; generalmente con un curso prolongado de exacerbaciones y remisiones, que puede o no asociarse a manifestaciones sistémicas. (1)

Artritis Reumatoide termino conocido desde la época victoriana, fue introducido por Sir Archibald Garrod para distinguir esta enfermedad de gota y fiebre reumática. Es posible que la artritis reumatoide tenga su eclosión en el siglo XVI en Europa, pero específicamente a finales de ese siglo. El célebre Thomas Sydenham (1624-1689) diferenció la gota de la artritis reumatoide y describió la deformidad en cuello de cisne, en su libro *Medical Observation*, publicado en 1676.

En Londres surgió otra figura de la medicina: William Heberden (1710-1801), quien también reconoció la artritis reumatoide, la diferenció de la gota, y describió, además, el compromiso de las rodillas y su discapacidad. En Islandia, Jón Petursson en 1782 describió una poliartritis destructiva en su práctica regular. En un texto publicado por Jonsson y Helgason, Petursson especificó que la artritis reumatoide es más frecuente en la mujer alrededor de los cuarenta años. Sin embargo, la primera descripción clínica de la artritis reumatoide se le acredita a Augustin-Jacob Landres Beauvais. (2)

El origen de la Artritis Reumatoide en el continente americano ha sido evidenciado por estudios paleo patológicos y antropológicos de esqueletos de población precolombinas que datan del año 6500. El diagnóstico de AR se basa en poliartritis erosiva simétrica, con predominio en mujeres y la ausencia de compromiso a nivel de articulaciones sacro-ilíacas y columna cervical. En un artículo reciente un grupo de investigadores mexicanos, entre ellos Francisco Javier Aceves-Ávila, Francisco Medina y Antonio Fraga del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano de Seguro Social, realizaron un trabajo sobre la antigüedad de la artritis reumatoide, en el cual se analizaron algunas evidencias paleo patológicas que sugieren la existencia de artritis reumatoide en América desde el 8000 a. C. y en Europa desde el siglo VII dC. (3) En el boletín de la Liga Panamericana Contra el Reumatismo, Panlar (del inglés Pan American League Against Rheumatism) de 1986 Fraga describió algunos casos de una colección paleo patológica de esqueletos humanos que se encuentran preservados en el Museo de Antropología de México, veintiún esqueletos de la era preclásica (Tlatilco, 1400-600 a. C.) tenían varias erosiones en las articulaciones y cinco esqueletos de la era clásica (Teotihuacan, 200 a. C. a 650 d. C.) tenían erosiones en la superficie articular, en las cápsulas de inserción del carpo, metacarpo y metatarso. (4) Macroscópicamente, las lesiones fueron simétricas y distinguibles de las erosiones óseas ocasionadas por el paso del tiempo. Estas observaciones, según el profesor Fraga, sugieren que la artritis reumatoide no es una enfermedad nueva, sino una enfermedad antigua. (5) En Colombia, Juan José Yunis, Marcela Salazar, Richard Deulofeut, Antonio Iglesias, Jaime Nates, Emilio Yunis y Edmond Yunis estudiaron ocho familias de guambianos que tenían artritis reumatoide y

encontraron el alelo DRB1*0404 (alelo caucásico), alelo que no se había informado en otros amerindios de Colombia ni de América Latina. Este hallazgo es significativo, teniendo en cuenta los planteamientos sobre el origen americano de la artritis reumatoide, ya que esta se pudo adquirir durante el proceso de la colonización. (5)

2.2. Epidemiología de la Artritis Reumatoide

Se calcula que la AR afecta aproximadamente a un 0.5 y 2% de la población mundial. (6) En términos generales, la enfermedad es igual de común en todo el mundo, aunque existe evidencia de variación con menores tasas de prevalencia en el sur de Europa, que en el norte de Europa y norte América. (7) Se han encontrado tasas más bajas en algunos países subdesarrollados al ser comparados con países industrializados, esto ha sido atribuido al efecto ambiental causado por la urbanización, aunque no se ha encontrado aun una clara asociación. (8)

En el Reino Unido la incidencia estimada es de 24 nuevos casos de artritis reumatoide al año por 100,000 habitantes, mas de 580,000 personas tienen artritis reumatoide, teniendo las mujeres una probabilidad 2-3 veces más alta de padecer la enfermedad.(9) En Italia sobre una base poblacional se encontró una prevalencia 0.33 en 1998. (11) En el año 2002 en un estudio de base poblacional en 20 municipalidades de España se encontró una prevalencia de 0.5%. (12) En Sudáfrica en un estudio publicado en 1975 se encontró una prevalencia 0.9 % en área urbana. (13) En china la incidencia en área rural y urbana en diferentes estudios fue de 0.2 y 0.4 respectivamente. (14, 15, 16) En norte América se ha encontrado una alta prevalencia en los indios Pima de 5.3% (17); En estudios de base poblacional se ha calculado una prevalencia para la población general de norte americana 0.6% en el año 2008. (18) En América latina en el año 2002 en un estudio argentino se estimó por medio de una base de datos hospitalaria una prevalencia de 0.2%. (19) En Brasil 0.46%, (20) en Colombia 0.1%. (21). En un estudio publicado recientemente en México, se estimó la prevalencia de artritis reumatoide en 5 regiones encontrando una prevalencia del 1.6% (10),

Sin embargo en un estudio realizado con la misma metodología en la ciudad de México en el año 2002 se encontró una prevalencia del 0.3%. (22)

Factores asociados al desarrollo de Artritis Reumatoide

La etiología de la artritis reumatoide es aun no conocida, pero sabemos que pueden estar involucrados una serie de factores genéticos y ambientales, así como la predisposición que puedan tener o no los individuos quienes la padecen. Desde el punto de vista de la herencia hay agregación familiar y aquellos individuos quienes tienen parientes en primer grado van a tener de 2-10 veces más riesgo de tener AR. (23) Se ha encontrado concordancia en gemelos monocigotos en la que ambos gemelos desarrollan la enfermedad hasta en un 15% comparada con un 2-4% en gemelos dicigóticos y hermanos de individuos afectados. La frecuencia en familiares cercanos de pacientes es mayor que en la población general en quienes la prevalencia oscila entre el 0.23-1%, siendo 0.4% en Latinoamérica. (24, 26) Hay una clara asociación entre AR y polimorfismos de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad en el locus (HLA DRB1), a nivel del brazo corto del cromosoma 6.

Estos genes codifican para el complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (CMH) canal β , cuya función es presentar antígenos a las células T CD4 ayudadoras. (25) El HLA DR4 es el más asociado a AR, los alelos DRB1*0401 (DW4) y DRB1*0404 (DW14) genes asociados con la AR en la población caucásica. El DRB1*0405 asociado en la población japonesa. Los genotipos DRB1*0401/0404 (QKRAA y QRRAA) están particularmente asociados con patología más severa, de inicio temprano, seropositiva, erosiva, con manifestaciones graves de la enfermedad como vasculitis, fibrosis pulmonar y síndrome de Felty.

La similitud en los aminoácidos de la región hipervariable de estos alelos y el hecho que los subtipos del DR4 difieren solamente en 1 a 4 aminoácidos, especialmente a nivel de la hendidura p4 (pocket p4), plantean la teoría del epítotope compartido y del mimetismo molecular para explicar la AR. Cambios en un simple alelo del DR en la tercera región hipervariable y en el antígeno juegan un papel crítico en la presentación antigénica y en la conformación del complejo trimolecular que podrían ser importantes en la patogénesis de la AR. También relacionado con el grupo DR4 es el haplotipo HLA-DRB1*0401 HLA B62, que se asocia con las AR con manifestaciones extra articulares.

Los pacientes con AR más severa son predominantemente homocigóticos para el HLA-DRB1*0404 o 0401 y los casos más leves tienen solo un alelo asociado a la enfermedad.

Aunque son raros los pacientes homocigóticos para el HLA-DRB1, la interacción sinérgica de los dos alelos se ha documentado en los pacientes con AR agresiva, los que determinan un efecto de dosificación genética que puede influenciar el patrón de la enfermedad a través de mecanismos de presentación antigénica (27).

Estudios en gemelos han mostrado una concordancia del 60% independientemente de la edad, sexo, edad de inicio y actividad de la enfermedad (28). Han sido encontrados otros factores genéticos no relacionados con el HLA, entre los cuales tenemos la proteína tirosina fosfatasa 22 (Locus PTPN22), la cual aumenta la regulación de señal de los receptores de células T, permitiendo que antígenos específicos a células evadan la delección clonal, predisponiendo a autoinmunidad (29). El factor de necrosis tumoral alfa-proteína inducida 3 y el factor 3 de transcripción de oligodendrocitos (TNFIP3/OLIG3). El TNFAIP3 causa una pérdida de la señal del factor nuclear KB querida para la terminación de las señales inducidas por el TNF, para OLIG3 no se conoce ninguna función muscular esquelética (30). Otra asociación genética encontrada es la del factor 1 asociado al receptor del TNF y complemento C5, lo que ocasiona propagación de la respuesta inflamatoria. Por último se ha encontrado que los pacientes con AR tienen una mayor expresión de la STAT-4, proteína traductora de señal y activadora (31).

Se ha implicado a algunos agentes infecciosos como los desencadenaste del proceso de auto inmunidad, que llevan al desarrollo de la enfermedad. Algunos pacientes tienen anticuerpos en contra de componentes del virus de Epstein-Barr y una mayor frecuencia de genoma viral en los linfocitos B circulantes que los controles sanos (32). Sin embargo estos hallazgos no son exclusivos de los pacientes con artritis reumatoide y también se han encontrado en pacientes con Lupus, Síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunes.

La presencia de una secuencia homologa de la proteína gp 110 del virus y el epítoto compartido del HLA DR9 dan sustenta la asociación entre el virus y el desarrollo de AR. Se ha visto que los pacientes con infección por el virus HTVL-1 desarrollan un cuadro de artritis muy similar al observado en los pacientes con AR; Estos pacientes tienen la presencia del gen Tax en sangre periférica (33); El ratón transgénico con la presencia de este gen Tax desarrolla artritis reumatoide muy parecida desde el punto de vista histológico a la del humano (34). Otro virus implicado en la patogenia de la artritis reumatoide es el parvo virus B-19, causante de cuadros de artritis en niños. La proteína viral VP-1 del parvo virus B-19 ha sido encontrada en tejido sinovial de pacientes con AR (35).

En el caso de otras infecciones virales como rubeola se ha visto que causan cuadros de artritis transitorios que en algunos casos se prolongan o se vuelven crónicos y remedad mucho a lo observado en pacientes con artritis reumatoide. Se cree que algunos patógenos como *Mycoplasma arthritides* son capaces de actuar como superantigenos, activando múltiples clonas de células T y linfocitos auto reactivos (36).

El tabaquismo es el principal factor riesgo ambiental para el desarrollo de artritis reumatoide, esto ha sido visto previamente por su interacción con algunos alelos de epítotos compartidos. Los anticuerpos anti péptidos citrulinado son altamente especificos para artritis reumatoide y están presentes años antes del desarrollo clínico de la enfermedad; estos guardan correlación con la severidad de la enfermedad y se ha establecido la asociación entre tabaco y la presencia de estos anticuerpos (37,38).

Se estima que el fumar es responsable de más del 35% de los anticuerpos anti péptido citrulinado positivos vistos en pacientes con artritis reumatoide; un tercio de los casos de AR con anti-CCP positivos y enfermedad más severa aparecen en pacientes fumadores. En un estudio Sueco donde fueron comparados 736 pacientes con AR mas anti-CCP positivos contra 872 controles, se encontró que aquellos individuos que acarrean dos copias de HLA-DRB1 (epítoto compartido), el 55% de los anti-CCP positivos son atribuidos al fumar (39). En otro estudio publicado en el año 2006, se encontró una fuerte asociación entre fumar (OR: 6, p 0.004), epítoto compartido (OR: 4.6, p0.0006), el gen nulo GSTM1 (OR: 3.4, p0.007) y el riesgo de artritis reumatoide. Además fue encontrada una significativa interacción entre fumar y la presencia de epítoto compartido (p 0.034), fumar y GSTM1 (0.047) (40). En otro estudio de base poblacional se encontró un riesgo en mujeres fumadoras de 1.7 (IC 95%: 1.2-2.3), en hombres 1.9 (IC 95%: 1-3.5), este riesgo era mayor en aquellos sujetos que fumaron por más de 20 años, y aquellos con un consumo diario entre 6-9 cigarrillos (41).

2.4. Anticuerpos y el desarrollo de artritis reumatoide

El factor reumatoide (FR) descrito por primera vez por Waaler y Rose en 1940; es un anticuerpo dirigido en contra de la fracción Fc de la IgG, han sido ampliamente usados y estudiados en la reumatología aunque hoy su rol exacto y utilidad no son del todo conocidos. La mayoría de estos anticuerpos son del tipo IgM, aunque también se han encontrado IgA, IgG, en suero y liquido sinovial.

Estos anticuerpos han sido medidos por diferentes técnicas (Aglutinación en látex, ELISA, Nefelometría y Radioinmunoanálisis). El rendimiento de cada uno de estas técnicas ya ha sido evaluado en diferentes estudios.

En un estudio comparativo se evaluó el rendimiento de la prueba a través de aglutinación en látex versus nefelometría encontrando una sensibilidad del 85% vs 88% respectivamente con una especificidad similar para ambas técnicas, con valores predictivos positivos mayores al 95%, y una concordancia K 0.86 (42).

Estos anticuerpos están presentes en el 70-85% de los pacientes con AR, sin embargo pueden estar positivos en el 5-10% de los individuos sanos; La positividad se incrementa con la edad encontrando hasta un 15% de positividad en mayores de 70 años. Son encontrados en otras enfermedades autoinmunes como Síndrome de Sjögren hasta en un 70%, Lupus 20% y pueden ser vistos en otras enfermedades infecciosas como tuberculosis, SIDA, endocarditis bacteriana y enfermedades inflamatorias crónicas como sarcoidosis etc. En un estudio realizado recientemente en población cubana, se encontró que el 77% de los pacientes con FR positivo por aglutinación en látex y un 73% de los pacientes con FR positivos por turbidimetría tenían erosiones radiológicas contra solo un 38% de los pacientes con FR negativo por aglutinación ($p < 0.001$) y solo el 14% en los pacientes con FR negativo por turbidimetría ($p < 0.001$), se observó también que aquellos pacientes con títulos más altos tenían mayor número de erosiones radiológicas, mayor índice de actividad, y puntajes HAQ mayores (42).

Datos publicados por Bukhari M et al, demuestran que aquellos individuos con títulos de FR mayores de 1:160, tienen un mayor deterioro radiológico a 5 años y aquellos con FR positivos desde el diagnóstico progresan 2.3 veces más en el puntaje de Larsen (IC 95%: 1.7-3.2) que aquellos individuos con factor reumatoide negativo (43). Otros estudios publicados demuestran una clara asociación entre FR positivo a títulos altos, mayor deterioro radiológico y la presencia de manifestaciones extrarticulares (44, 45).

En años recientes, el estudio de la reactividad de los anticuerpos anti proteínas citrulinadas ha adquirido gran interés, los anticuerpos asociados a artritis reumatoide son los anticuerpos anti factor perinuclear (AFP) y antikeratina (AKA), ambos dirigidos contra filagrina citrulinada (46), anti SA contra Vimentina citrulinada y anticuerpos anti péptido citrulinado tricíclico (Anti-CCP) (47).

Hoy se sabe que los anti-CCP tienen una sensibilidad de 80% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de AR, además de tener una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico en enfermedad temprana. Todas las proteínas pueden sufrir cambios postransduccionales después de su síntesis, ejemplo de esto es la citrulinación (cambio de arginina a citrulina) catalizado por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), de la cual hay cinco isoformas que hacen su expresión en diferentes tejidos (48).

La conversión de arginina en citrulina es capaz de activar la respuesta inmune. Dicha conversión da como resultado un cambio en la carga del aminoácido. A nivel proteico, la reacción provoca una reducción en la masa molecular de aproximadamente 1,0 Da, por cada arginina modificada.

Por otro lado, uno de los factores que se ha relacionado con el incremento del riesgo para desarrollar AR es fumar. Klareskog et al en 2006 observaron correlación entre la presencia del alelo HLADRB1* 0401 con anticuerpos anti-CCP en individuos con AR fumadores.

El riesgo relativo de desarrollar AR y la presencia de anticuerpos anti-CCP positivos es 20 veces mayor para los pacientes fumadores con el alelo HLA-DB1*0401 que para los no fumadores sin el alelo (52).

La asociación entre la citrulinación de proteínas en los pulmones de fumadores y el inicio de la respuesta inmune contra dichas proteínas en AR es un fenómeno que podría no ser exclusivo de fumadores. La exposición a otros contaminantes puede causar daño al tejido pulmonar, liberación de PAD, la cual aumenta la citrulinación de proteínas liberadas por el daño y en individuos genéticamente susceptibles incrementa el riesgo de desarrollar autoinmunidad (48).

Los anticuerpos Anti-CCP, son detectados en un 68% de los pacientes con artritis reumatoide, esta sensibilidad se reduce a un 48% en los pacientes con AR temprana, sin embargo presentan una especificidad del 96% (53).

La combinación de FR y Anti-CCP aumenta el valor predictivo positivo para el diagnóstico de AR, en un estudio publicado por van Gaalen et al, 318 pacientes con artritis indiferenciada a la primera visita, AR fue desarrollada en el 93% de los pacientes con anti-CCP positivos y solo en el 25% de los pacientes con prueba negativa (OR: 37). Estos anticuerpos también han sido relacionados con una mayor actividad de la enfermedad y una mayor predisposición a tener mayor daño articular. La presencia de FR y anti-CCP positivo muestran un valor predictivo positivo del 91% para enfermedad erosiva a dos años (47), en múltiples estudios han mostrado ser predictores de mayor daño radiológico.

2.5. Fisiopatología de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria de causa multifactorial, patológicamente, la enfermedad se caracteriza por la aparición de un infiltrado inflamatorio crónico en el tejido sinovial, constituido por linfocitos T, linfocitos B, plasmocitos, macrófagos y células dendríticas (80).

La intensa actividad inmunológica transforma el tejido sinovial en un órgano linfoide secundario y la proliferación de las células sinoviales residentes, en respuesta a un exceso de diversas citocinas producidas localmente, lleva a la formación del pannus. Este es un tejido sinovial hiperplásico, que produce erosión del cartílago articular, y degradación del hueso adyacente (80).

En la patogenia de esta enfermedad intervienen las dos formas de respuesta inmunitaria, la inmunidad innata en la que participan principalmente células dendríticas, monocitos y macrófagos. La inmunidad adquirida responsable de la respuesta antígeno-anticuerpo específicas dependientes de linfocitos T y B.

Esta enfermedad tiene como paradigmas la pérdida de la tolerancia a antígenos propios, en individuos genéticamente predispuestos.

La generación de epítopes auto antigénicos, mediante mecanismos de modificación bioquímica pos traducción, ocurre por la deiminación de ciertos aminoácidos críticos en sus enlaces covalentes del péptido (54).

Las modificaciones pos traducción están relacionadas con ciertos procesos biológicos celulares, como la apoptosis y el envejecimiento, durante los cuales múltiples proteínas sufren procesos de fosforilación, transglutaminación, ubiquitinación o citrulinación.

Por ejemplo, en los macrófagos, la Vimentina y la filagrina son citrulinadas durante las fases iniciales y tardías de la apoptosis, respectivamente, y se han descrito defectos en la regulación de la apoptosis en los linfocitos B que favorecen el desarrollo de anticuerpos anticitrulinados en modelos animales de enfermedad autoinmune.

La citrulinación consiste en la sustitución del aminoácido arginina a citrulina mediante la adición de un grupo neutro de oxígeno por efecto de la enzima peptidil-arginina desaminasa. La citrulinación genera péptidos con mayor afinidad y capacidad estimuladora de clones de linfocitos T que portan los alelos de susceptibilidad DRB1*0401; otro mecanismo mediante el cual esta modificación bioquímica podría favorecer el desencadenamiento de respuestas autoinmunes en el individuo genéticamente predispuestos (55).

Las células dendríticas juegan un papel importante en el desarrollo de AR, se ha visto que se encuentran en forma abundante en el tejido sinovial de los pacientes con AR, expresando de forma incrementada HLA clase II y la molécula coestimuladora CD80 (B7-2).

El tejido sinovial muestra un intenso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T alrededor de las células dendríticas, células presentadoras de antígenos, monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos; generalmente estos acumulos de células están localizados a nivel peri vascular. La membrana sinovial se convierte en un verdadero centro germinal, donde se diferencian células B a células plasmáticas que producen factor reumatoide. Estas células son atraídas a la sinovia por quimosinas como MIP-1 α , MIP-1 β , MCP y RANTES.

Durante de trans migración por el endotelio estas células interactúan con moléculas como ICAM-1, VCAM y PECAM-1, y en el tejido sinovial se exponen a altas concentraciones de TNF- α , IL-1 y del factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF). Estas células dendríticas interactúan con linfocitos T por medio del acoplamiento del CD 40 ligando presente en el linfocito T y el CD40 presente en su superficie, como consecuencia de la interacción, esta célula produce IL-12, que estimula la producción de IF γ por el linfocito T, permitiendo la diferenciación de este a un perfil predominantemente Th1. La producción de IL-12 también estimula la producción de MIP-1 α , una mayor expresión de CD86 en la célula dendrítica y disminuye la susceptibilidad a la apoptosis (81).

Los monocitos y los macrófagos abundan y muestran un fenotipo activado en el tejido sinovial reumatoide. Estas células muestran una expresión incrementada de moléculas HLA-DR y de varias citocinas, como consecuencia de la estimulación por IFN γ y, y por el GM-CSF, así como por linfocitos T sinoviales que expresan CD40L. La mayoría de los macrófagos sinoviales están presentes en la capa de revestimiento, donde juegan un papel muy importante en el proceso de degradación de hueso y cartílago. Otros están presentes en los infiltrados peri vascular, donde junto a células dendríticas y células B contribuyen a la amplificación de la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos B contribuyen adicionalmente como células presentadoras de antígenos en este compartimiento, especialmente en los nódulos de células B adyacentes a las agrupaciones de linfocitos T de los folículos linfáticos y en los centros germinales, donde se produce factor reumatoide en forma abundante. La presencia del factor reumatoide es un indicador pronóstico independiente de enfermedad erosiva, vasculitis y otras manifestaciones extrarticulares en pacientes con artritis reumatoide.

Es posible que ello se deba a la capacidad del factor reumatoide para amplificar la respuesta inmunitaria (82).

El examen inmunohistológico de la membrana sinovial muestra abundantes linfocitos T expresando un fenotipo de memoria, CD45RO. Estas células muestran, además, varios marcadores de membrana, como CD69, CD44, y HLA-DR4, que indican un estado de activación sostenida, y receptores de Quimiocinas, como CCR4, CCR5, CXCR3 y CX3CR1, que facilitan su anidamiento en el tejido sinovial. Una de las características más resaltantes de la artritis reumatoide es el desarrollo del pannus, un tejido sinovial hiperplásico, responsable del engrosamiento y la deformidad progresiva de las articulaciones, el cual se constituye en un frente tisular agresivo que produce daño anatómico del cartílago y del hueso subcondral.

El proceso determinante en el desarrollo del pannus es la inflamación crónica que genera citocinas estimuladoras de la proliferación de sinoviocitos, promueve la angiogenesis, necesaria para garantizar la nutrición vascular de un tejido creciente y metabólicamente muy activo, y causa defectos de la apoptosis, que favorecen la supervivencia celular. La membrana sinovial está constituida por dos capas principales, la íntima y la subíntima. La íntima, o capa de revestimiento, está formada por dos tipos celulares de linaje distinto: los macrófagos, o sinoviocitos tipo A, y los fibroblastos, o sinoviocitos tipo B.

La membrana sinovial normal muestra un número pequeño de filas en la íntima; en la membrana sinovial reumatoide, el número de filas aumenta de manera progresiva, en proporción al tiempo de duración y la gravedad de la enfermedad de cada paciente. La capa subíntima contiene los agregados inflamatorios dispuestos en forma difusa, formando granulomas en algunas zonas u organizados en centros germinales en otros, lo que le da a la sinovial reumatoide el aspecto de un órgano linfoide secundario.

Esta capa es el asiento del componente inflamatorio crónico, responsable a su vez de la hiperplasia de la íntima, por el efecto del ambiente enriquecido en citocinas sobre los sinoviocitos. Los fibroblastos sinoviales son células de origen mesenquimatoso que tienen funciones relevantes en el desarrollo del pannus, la promoción de la osteoclasto génesis y la mediación directa del daño osteocartilaginoso (56). Además, mediante la expresión de moléculas como RANKL y CD40L, los fibroblastos pueden contribuir a retroalimentar el proceso inflamatorio al activar células dendríticas (57).

Los fibroblastos producen abundante cantidad de citocinas pro inflamatorias como PDGF, IL-1, TNF- α , de citocinas tipo IL-2, como IL-7 e IL-15 y de citocinas antiinflamatorias como el TGF β . Además, estas células expresan las moléculas p55 y p75 del TNFR. La mayoría de monocitos/macrófagos se localizan en la íntima donde contribuyen, junto con los fibroblastos, a la destrucción de hueso y cartílago, mediante la producción de citocinas con actividad pro inflamatoria y promotora de osteoclasto génesis. Al igual que las células dendríticas, los monocitos sinoviales reumatoides expresan CD40 y, como resultado del ligado de CD40L en la membrana de los linfocitos T, producen TNF- α , contribuyendo a la sobreproducción de esta citocinas en este compartimiento (58).

A nivel de la membrana sinovial pueden encontrarse otras células como condrocitos, células endoteliales y células epiteliales; que pudieran cumplir como en el caso del condrocito función de células presentadora de antígenos.

La activación de estas células está regulada por moléculas de señalización intracelular, en AR se han identificado tres familias de Cinasas con esta función: ERK (cinasa reguladora de señal extracelular), JNK (c-Jun N-terminal cinasa) y p38 MAPK (80).

JNK y p38 son activadas por citocinas inflamatorias y por estrés celular; la activación de estas enzimas producen señales que activan los factores AP-1 y NF κ B.

AP-1 induce genes de citocinas y activa genes de metaloproteinasas por parte de fibroblastos y macrófagos sinoviales. Es responsable de la activación de genes del TNF, IL-1, IL-2, IL-5, IFN, ICAM, E-selectina, GM-CSF y MMP. La translocación del factor nuclear KB regula la expresión de genes similares a AP-1 y Quimiocinas como IL-8, MIP.1, y RANTES; contribuyendo al proceso inflamatorio y al desarrollo de hiperplasia sinovial.

De forma similar como ocurre en los tumores el pannus se sustenta por un proceso acelerado de angiogenesis, estimulado por el factor de crecimiento del endotelio vascular, secretado por fibroblastos, osteoclastos, macrófagos, plaquetas y linfocitos.

Producto de la interacción entre la célula presentadora de antígeno y la célula T a través de el complejo mayor de histocompatibilidad clase II y el receptor de células T, la célula dendrítica es estimulada para producir IL-12 la cual favorece la producción de IFN y por la célula T, lo que favorece la diferenciación hacia el perfil Th1 predominante en la sinovia reumatoide. La inclinación al perfil Th1 favorece la producción de citocinas pro inflamatoria con un papel importante en el desarrollo de la AR. Las principales citocinas implicadas en este proceso son el TNF α con potente efecto pro inflamatorio y capacidad de inducir otras citocinas como IL-1, IL-6, GM-CSF y Quimiocinas como IL-8.

Otra citocinas implicada es la IL-1, con mayor impacto sobre la actividad anabólica del condrocito. Otras citocinas inflamatorias con participación demostrada en la sinovitis reumatoide son la IL-15, IL-17, IL-6, GM-CSF y IL-8 (83).

La destrucción del cartílago y hueso son el resultado final del proceso inflamatorio crónico; que resulta en un aumento de la osteoclasto génesis y degradación de matriz cartilaginosa. Las citocinas inflamatorias son capaces de activar genes para metaloinoproteinasas de matriz. La MMP-1 degrada colágeno tipo I, II, III, VI y X. La MMP-1 y MMP-13 son producidas por fibroblastos sinoviales en la unión pannus cartílago; a este nivel también son encontradas catepsina B y L, con capacidad para degradar los componentes principales del cartílago es decir proteoglicanos y colágeno tipo I, II, IX, XI. Las gelatinasas B o MMP-9 están presentes en grandes en líquido sinovial. Fibroblastos y macrófagos sinoviales también expresan en la membrana un tipo particular de metaloinoproteinasas denominadas MT-MMP. Estas enzimas son reguladas por sus inhibidores naturales o TIMP (inhibidor tisular de metaloinoproteinasas) producido por condrocitos y fibroblastos.

En AR se pierde el equilibrio entre la formación de hueso nuevo y la reabsorción ósea, no solo yuxtaarticular si no también de forma generalizada (84).

La presencia de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-11, TNF α , PGE2 favorece la expresión de RANKL (*receptor activador del factor NFB ligando*) en la superficie de linfocitos T, osteoblastos y fibroblastos sinoviales. Al acoplarse el RANKL con su receptor RANK desencadena una cascada de señalización que lleva a la diferenciación de precursores de osteoclastos a osteoclastos maduros. El regulador de este proceso es la osteoprotegerina, un recetor soluble perteneciente a la familia del TNF α , el cual compete con el RANK en su ligando lo que impide la activación osteoclastica (85).

2.6. Manifestaciones Clínicas de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide, enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por inflamación articular; El 75% de los pacientes con AR presentan de forma insidiosa inflamación e hipersensibilidad articular. De forma particular se caracteriza por presentar artritis simétrica de pequeñas articulaciones de manos y pies. Las articulaciones más afectadas son metacarpo falángico, metatarso falángico en el 90% de los pacientes, interfalángicas proximales, carpos, rodillas y tobillos en el 80%, hombro 65%, codo 50%, cadera 40% siendo las menos afectadas Temporo mandibular y cuello en solo el 25% de los pacientes(80).

Otro síntoma que generalmente acompaña a los pacientes con AR es la rigidez matutina, dura 30 minutos aunque puede prolongarse y durar horas, se presenta después de levantarse, limitando al paciente para lograr empuñar la mano; (pero puede referirse a cualquier segmento articular e incluso ser generalizada).

El paciente refiere despertar con sensación de "rigidez" y dificultad para hacer movimientos (los de prensión, por ejemplo) y tal limitación desaparece espontáneamente.

La AR puede presentarse de forma inicial como una mono artritis de articulación grande por ejemplo rodilla, hombro o tobillo, en forma sistémica con o sin artritis acompañada de fiebre, pérdida de peso, depresión y fatiga. En los ansianos puede presentarse en forma con rigidez en pelvis y hombros, a lo cual se conoce como poli mialgia aguda, un grupo de pacientes presenta episodios repetidos de dolor e inflamación articular de una o varias articulaciones que duran 1-2 días cada episodio resuelve y posteriormente pueden convertirse en una artritis reumatoide florida; De forma menos frecuente encontramos manifestaciones extrarticulares como vasculitis, serositis, afectación pulmonar y aun menos frecuente daño renal.

El curso de la afección articular es variable: mono cíclico, que ocurre más en el sexo masculino, sin factor reumatoide en el suero y con pocas articulaciones afectadas. El curso poli cíclico es el más frecuente (70%) y puede ser intermitente (con exacerbaciones y remisiones; estas últimas a veces espontáneas) o bien continuo.

La forma clínica progresiva es afortunadamente la menos común (10%) y se observa usualmente cuando el principio es notoriamente poli articular. En las manos la inflamación de las interfalángicas proximales (IFP) da el aspecto fusiforme típico de la AR, las interfalángicas distales (IFD) no son afectadas usualmente siendo este un dato diferencial con la osteoartritis. De forma bilateral y simétrica, es frecuente encontrar artritis de las metacarpofalángicas.

A medida que avanza la enfermedad, aparecen datos de atrofia muscular interósea y deformidades características de AR como con la desviación cubital de los dedos, los pulgares en gatillo y la hiperextensión de las IFP con flexión de las IFD (deformidad en cuello de cisne).Las muñecas se afectan en la mayoría de los pacientes, hasta la quinta parte puede desarrollarse el síndrome del túnel carpo por compresión del nervio mediano

por debajo del ligamento anular del carpo por hipertrofia de la membrana sinovial local. En la AR no escapa articulación alguna aunque las afectadas con la mayor frecuencia son las rodillas, los codos, hombros y tobillos (80).

Existen diversas razones que indican que la AR es una enfermedad sistémica más que una enfermedad articular inflamatoria localizada; la frecuencia con que se observan síntomas generales como fatiga, febrícula, linfadenopatías y nódulos subcutáneos así lo sugieren. En ese sentido se emplea el término "enfermedad reumatoide" cuando existe afección no sólo articular sino de otros órganos tales como pulmones, ojos, nervios periféricos, vasos y corazón, además de alteraciones como anemia, leucocitosis, trombocitos, presencia de reactantes de fase aguda e hiperactividad inmunológica (aparición de anticuerpos como los factores reumatoides y los anticuerpos antinucleares) (80).

Las manifestaciones extraarticulares más comunes son: los nódulos reumatoides, presentes en el 20% de los casos y por lo general se relacionan con la presencia de factor reumatoide positivo y artritis grave. Las alteraciones pleuropulmonares como pleuritis con y sin derrame, fibrosis pulmonar intersticial difusa, la enfermedad pulmonar nodular, la neumoconiosis reumatoide o Síndrome de Caplan, la arteritis pulmonar y la enfermedad obstructiva de las vías aéreas. La afección cardíaca en forma de pericarditis (30-40% de las necropsias), la miocarditis (10-20%), lesiones valvulares y arteritis coronaria. En el área oftalmológica es bien conocida la queratoconjuntivitis sicca o síndrome de Sjögren, epiescleritis, escleritis, opacidad corneal periférica, diplopía por probable tendinitis del oblicuo superior (síndrome de Brown). La mono neuritis múltiple con frecuencia se asocia con vasculitis reumatoide con cambios sensitivos y motores como son la flacidez de la mano o del pie.

Las lesiones vasculares inflamatorias pueden tener una amplia distribución en los pacientes con AR y de hecho las hay en la sinovia inflamada. Existe, sin embargo, una entidad clínica definida, la vasculitis reumatoide caracterizada por lesiones cutáneas, úlceras, polineuropatía, gangrena digital, isquemia visceral e incluso infarto intestinal.

Múltiples han mostrado que sin un tratamiento eficaz hasta un 70% de los pacientes presentan daño radiográfico después de tres años, ocurriendo el mayor daño articular en los primeros 2-3 años de enfermedad (59). Otro estudio publicado previamente por Van der Heijde, et al, tras el seguimiento de 147 pacientes con radiografías dos veces por año el autor encontró que el 70% de los pacientes tiene daño radiográfica a tres años y que este daño ya es identificable hacia el primer año de enfermedad (60).

Desde el punto de vista radiográfico los hallazgos clásicos de AR son osteopenia yuxtaarticular, erosiones óseas, estrechamiento del espacio articular, desviación cubital. Estos no nos tan presentes generalmente en aquellos pacientes con enfermedad temprana (menor de 6 meses).

Actualmente contamos con otras técnicas (ultrasonido articular y resonancia magnética), que nos permiten identificar de forma más temprana la presencia de estos cambios (edema óseo, erosiones).

2.7. Diagnóstico de Artritis Reumatoide

Se han validado 2 set de criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide, los primeros y más conocidos son los criterios de diagnóstico y clasificación de 1987, criterios del colegio americano de reumatología (ACR).

Para el diagnóstico de AR los pacientes deben cumplir 4 de los siguientes 7 criterios: rigidez matutina mayor de 1 hora, inflamación en 3 o más articulaciones, inflamación en articulaciones de la mano, inflamación simétrica, estas presentes durante por lo menos 6 semanas, erosiones u osteopenia yuxtaarticular en la radiografía de manos, nódulos reumatoides y factor reumatoide positivo. Estos criterios aportan una sensibilidad y especificidad del 67 y 75% para el diagnóstico de AR temprana no clasificada (61). En el año 2010 fueron publicados los nuevos criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide, un grupo expertos pertenecientes a la liga europea contra el reumatismo (EULAR) y del colegio americano de reumatología (ACR), pensando en la necesidad de un diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento oportuno se plantearon estos nuevos criterios (62). (Ver anexo 4)

Existen una cantidad enorme de entidades clínicas con las cuales es necesario establecer diagnóstico diferencial; en el caso de la artritis reumatoide temprana este escenario se complica más ya que manifestaciones como: nódulos reumatoides, queratoconjuntivitis seca y cambios radiológicos patognomónicos están ausentes en enfermedad temprana. Debe diferenciarse de enfermedades como: artritis post infecciosa, enfermedades del tejido conectivo como LES, escleroderma, Fibromialgia, poli mialgia reumática y condiciones inflamatorias crónicas como sarcoidosis, cáncer, enfermedades infecciosas y metabólicas como endocarditis bacteriana e hipotiroidismo (80).

2.8. Tratamiento de la artritis reumatoide

Siendo la artritis reumatoide una enfermedad aun con una etiología no del todo esclarecida, no existe un tratamiento único ni específico de la enfermedad. Por lo tanto todos los tratamientos actualmente conocidos tienen como meta la remisión de los síntomas, prevención del daño estructural, la reincorporación del individuo a la vida productiva y mantener la remisión de la enfermedad.

Existen tres grupos de fármacos en artritis reumatoide: antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticosteroides y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los AINES no modifican el curso de la enfermedad, pero contribuyen al alivio del dolor e inflamación, mejorando la calidad de vida de los pacientes con AR.

Los corticosteroides, utilizados para el tratamiento de la inflamación con lo consiguiente alivio de los síntomas se cree que son capaces de disminuir la progresión radiológica, son usados como terapia de puente mientras los FARMES inician sus acción.

Los FARMES, sintéticos como el metotrexate, Leflunamida, sulfasalacina, hidroxiclороquina han demostrado ser útiles para el tratamiento de esta enfermedad y el retraso de la progresión radiológica.

Los Biológicos, anticuerpos o proteínas de fusión dirigidas contra diferentes sustancias (citocinas, receptores, moléculas coestimuladoras) han demostrado ser útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide y capaz de inhibir el daño radiológico. Actualmente contamos con anticuerpos dirigidos contra el TNF α , la IL-1, IL6, contra el receptor CD20 de las células B y contra la molécula coestimuladora CTLA4. Actualmente hay es estudio una serie de fármacos biológicos dirigidos al bloqueo de vías de señalización o moléculas coestimuladoras necesaria para la activación del linfocito T, B, célula presentadora de antígenos (80).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Determinar el porcentaje de enfermedad erosiva de manos en pacientes con Artritis Reumatoide y los factores asociados a la presencia de erosiones.

3.2. Objetivos Específicos

1. Determinar la asociación entre enfermedad erosiva de manos y el título de factor reumatoide y la presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado (Anti-CCP) al momento del diagnóstico.
2. Determinar la asociación entre enfermedad erosiva de manos y el nivel de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva al momento del diagnóstico.
3. Establecer el estado funcional de los pacientes con y sin enfermedad erosiva de manos según HAQ (Health Assessment Questionnaire score).
4. Determinar las diferencias en el número de fármacos usados entre los pacientes con y sin enfermedad erosiva de manos y la relación entre mayor número de fármacos mayor número de erosiones.
5. Determinar el grado de afectación articular según el score de Genant en los pacientes con y sin enfermedad erosiva.
6. Conocer las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con y sin enfermedad erosiva de manos.

4. Materiales y métodos

4.1. Tipo de estudio: Observacional y analítico.

4.2. Población: Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide y Erosiones en manos.

4.3. Unidad de Análisis:

Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes adultos que asisten a la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Unidad de Análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos diseñados en el instrumento diseñado para la investigación.

Unidad de Información: Pacientes adultos que asisten a la Consulta Externa de Reumatología y sus registros clínicos y radiológicos, del Hospital Roosevelt.

4.4. Muestra y tipo de muestreo: Los pacientes fueron seleccionados al azar, para lo cual se colocó en una urna los registros médicos de los pacientes que acudían a control día a día a la unidad de reumatología. Se seleccionaron los registros médicos y luego se informó a cada paciente y se le solicitó a través de un consentimiento informado por escrito si este desea participar en el estudio, el estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Roosevelt. A todos los pacientes seleccionados y que aceptaron participar en el estudio fueron llevados los días martes, miércoles y jueves de 7:00-8:30 am, por el investigador al departamento de Diagnóstico por imágenes del Hospital Roosevelt donde se les realizó radiografía de manos, antero posterior. Las radiografías fueron tomadas, por el mismo tecnólogo con la misma técnica. Cada radiografía fue evaluada por el investigador en conjunto con un médico reumatólogo segado para determinar la presencia o no de erosiones óseas en manos y calcular el puntaje de Genant, para establecer el grado de afectación articular, cada evaluación radiográfica era registrada en una ficha elaborada por el investigador que incluía el puntaje de Genant y valoración de la calidad del estudio radiográfico. (Ver anexo 1)

Fue revisado el expediente clínico de cada paciente, se registró el título de anti-CCP y Factor reumatoide (FR) al diagnóstico de Artritis Reumatoide. También fueron registrados datos epidemiológicos (Edad al diagnóstico y al momento del estudio, sexo, raza, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos previos, tratamiento actual, número de fármacos usados, uso de corticosteroides) estos fueron registrados en una ficha elaborada por el investigador. (Ver anexo 2). Se realizó a cada paciente el cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire score) versión española. Para determinar el estado funcional del paciente. (Ver anexo 3) A todos los pacientes se les realizó el cálculo del indicador de actividad DAS28 (The 28 Joint Count Disease Activity Score) para medir la actividad de la Artritis Reumatoide.

4.5. Criterios de Inclusión

1. Pacientes de ambos sexos
2. Mayor de 12 años
3. Diagnostico de AR según criterios ACR 1987
4. Pacientes con más de 1 año de seguimiento en la unidad de reumatología del Hospital Roosevelt.

4.6. Criterios de Exclusión

1. No disponibilidad de datos clínicos al momento del diagnóstico.
2. Embarazo

4.7. Análisis Estadístico

Después de revisarse cada expediente clínico los datos fueron registrados en ficha creada por el investigador (Ver anexo 3) que registraba aspectos clínicos y epidemiológicos al diagnóstico y la última evolución de los pacientes; luego los datos obtenidos fueron registrados en una matriz de datos y se analizaron con el programa EPI-INFO 3.5.

Las variables cualitativas fueron agrupadas en frecuencias. Para establecer diferencias y asociaciones se utilizó prueba de HI cuadrado; la asociación entre número de fármacos usados y mayor score de Genant fue determinada a través de HI cuadrado. Las variables continuas fueron expresadas en medias, desviaciones estándar y proporciones; para el análisis estadístico fue realizado por medio de T de Student. Para establecer la asociación entre las variables media del título de factor reumatoide al diagnóstico, media del título de anticuerpos anti-péptido citrulinado al diagnóstico, media de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva fueron calculados la razón de desigualdad para cada una de estas variables. El análisis estadístico fue realizado con un nivel de confiabilidad del 95%, tomando como significativo un valor de p de < 0.05 .

4.8. Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del estudio.	Edad en años registrada en el expediente clínico al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Sexo	Definición del género humano, rasgos anatómicos de diferencian al hombre de la mujer.	Dato registrado en expediente clínico (masculino/femenino)	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Raza	Personas que comparten ciertos rasgos anatómicos diferentes a otros individuos de la misma especie.	Dato registrado en expediente clínico Indígena, no indígena.	Cualitativa	Nominal	Indígena No Indígena
Factor reumatoide (75,76).	Anticuerpo IgM en contra de la fracción Fc de la IgG, presente el 80% de los pacientes con Artritis Reumatoide y que puede ser encontrado en otras enfermedades reumáticas.	FR medido por nefelometría, en el laboratorio de serología del hospital Roosevelt, cuyo resultado sea mayor de 14U/ml.	Cuantitativa discreta	Razón	U/ml
Tiempo de evolución	Años transcurridos desde el diagnóstico de una enfermedad al momento del estudio.	Tiempo medido en años desde el diagnóstico de AR hasta el momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Razón	Meses

Enfermedad Erosiva de manos	Perdida de la continuidad en la cortical ósea en el sitio de proliferación de la membrana sinovial.	Se identificara la presencia de erosiones óseas en radiografías antero posterior de manos por medio del score de Genant. Este asigna un puntaje de 0-98 para erosiones y 0-100 para reducción de espacios articulares. (Ver anexo 5)	Cualitativa	Nominal	Puntaje según score, numero de erosiones.
<i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ)	Cuestionario de evaluación de salud de la universidad de Stamford, usado para medir la capacidad funcional de los pacientes con Artritis Reumatoide.	Evalúa a través de 9 preguntas la capacidad funcional de los pacientes, cada pregunta es evaluada de acuerdo al siguiente puntaje, 0: ninguna dificultad, 1: con alguna dificultad para las actividades laborales y de auto cuidado siendo aun capaz de realizarlas, 2: dificultad marcada para las actividades laborales y auto cuidado pudiendo ser incapaz para realizar algunas tareas, 3: incapacitado, postrado en silla de ruedas.	Cuantitativa continua	Razón	Puntaje
Anti-CCP (67)	Los Anticuerpos anti-CCP utiliza péptidos sintéticos que contienen citrulina y detecta la presencia de Autoanticuerpos para péptidos citrulinado en sangre venosa de pacientes con Artritis Reumatoide o sospecha	Los anticuerpos anti-CCP son un grupo de autoanticuerpos específicos de la Artritis Reumatoide dirigidos contra Proteínas citrulinadas detectados por técnica de	Cuantitativa Continua	Razón	U/ml

	de esta enfermedad.	ELISA en sangre venosa.			
<p> Criterios ACR Para el diagnóstico de Artritis Reumatoide (78). </p>	<p> Criterios establecidos en 1987 por el colegio americano de reumatología para el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Son incluidos en estos criterios los siguientes para metros: Rigidez matutina Rigidez de las articulaciones y alrededor de las mismas durante por lo menos una hora, antes de la mejoría Máxima. Artritis de tres o más articulaciones Datos clínicos de inflamación observada por un médico. Áreas articulares inflamadas por lo menos 6 semanas. Propuetas: IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF derechas e izquierdas. Artritis de las manos Al menos un área inflamada, en muñeca, MCF o IFP. Artritis simétrica Afección simultánea de las mismas áreas articulares de ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de IFP, MCF o MTF sin simetría absoluta). Nódulos Nódulos subcutáneos </p>	<p> Deben reunirse por lo menos 4 criterios para el diagnóstico de la enfermedad. </p>	<p> Cualitativa </p>	<p> Nominal </p>	<p> SI/NO </p>

	<p>sobre las prominencias óseas, superficies articulares. cues extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.</p> <p>Factor reumatoide Detectado por un método en el que se encuentra positividad en menos de 5% de los controles normales.</p> <p>Cambios radiológicos Típicos de AR en las radiografías de manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxtaarticular.</p> <p>Los cuatro criterios iniciales deben tener una duración mínima de 6 semanas</p> <p>2. Se deben reunir al menos cuatro criterios para clasificar la enfermedad</p> <p>3. No se excluyen aquellos pacientes que reúnen dos criterios clínicos.</p> <p>IFP=interfalángicas proximales MCF= metacarpofalángicas MTF= metatarso falángicas</p>				
--	---	--	--	--	--

Velocidad de sedimentación globular (99)	Fenómeno debido a la tendencia de los eritrocitos de agregarse en forma de columnas de monedas (fenómeno de Rouleaux) como resultado de un proceso electroquímico reversible. En la sangre normal, los eritrocitos tienen una carga negativa (potencial zeta) en su superficie, que hace que se “repelan” entre sí, lo cual da por resultado una velocidad de sedimentación de menos de 10 milímetros (mm) por hora. Por el contrario, todas las condiciones asociadas con procesos inflamatorios que cambian el potencial zeta favorecen el fenómeno de Rouleaux e incrementan la VSG	Tiempo que tardan los glóbulos rojos en precipitarse en una suspensión de sangre; medido por técnica de Método de Westergreen.	Cuantitativa Discreta	Razón	>20mm/sg
Proteína reactiva C	La Proteína C reactiva (PCR ó CRP por sus siglas en inglés) es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q.	Niveles de proteína C reactiva mediados por nefelometría en una muestra de sangre venosa.	Cuantitativa Discreta	Razón	mg/dl

Numero de fármacos	Fármacos antirreumáticos utilizados por el paciente durante la evolución de su enfermedad y que hubiere sido indicado por un medico reumatólogo.	Número total de fármacos antirreumáticos utilizados por el paciente para el tratamiento de la su enfermedad desde el diagnostico hasta el momento del estudio.	Cuantitativa Discreta	Razón	Numero de fármacos
--------------------	--	--	-----------------------	-------	--------------------

5. Resultados

Fueron incluidos en el estudio 115 pacientes, el 100% cumplían criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de Artritis Reumatoide y tenían por lo menos un año de seguimiento en la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

La media de edad al momento del diagnóstico y la edad actual para todo el grupo fue de 42.61 ± 15 años y 46.76 ± 15.15 años respectivamente, encontrando una relación mujer y hombre de 12:1. Noventa y ocho pacientes (85.22%) eran mestizos, encontrando solo 17 (14.78%) pacientes indígenas, con una relación entre mestizos e indígenas de 6.8 a 1. No se encontró ningún paciente de la raza negra en el grupo de estudio. En la tabla 1 muestra la procedencia de los 115 pacientes estudiados, 67 (58.26%) eran procedentes de la ciudad de Guatemala, 10 (8.7%) de aéreas aledañas a esta ciudad y 38 (33.04%) del interior del país.

En la tabla número 2 se muestra la ocupación de los 115 pacientes incluidos en el estudio. Dado que la artritis reumatoide es una enfermedad que causa discapacidad se revisó la ocupación de los pacientes estudiados, encontrando que 90 (78.3%) eran amas de casa y solo 25 (21.74%) trabajan de forma activa.

La distribución de acorde al año de diagnóstico se observa en el gráfico número 1. De los 115 pacientes estudiados, 35 (30.43%) fueron diagnosticados en el año 2010, 27 (23.48%) en el año 2009 y 11 (9.57%) en el año 2008. Los pacientes diagnosticados entre el año 2005-2010 representaban el 78% de los pacientes estudiados.

A todos los pacientes estudiados se les realizó radiografía de manos antero posterior, la cual fue interpretada por el investigador junto a un reumatólogo experto (Observador A), también fueron interpretadas por otro observador (Observador B), sin conocer información clínica de los pacientes a quienes pertenecía la radiografía de manos. Tomando en cuenta los datos de ambos observadores se encontró que 51 (44.35%) de los pacientes tenía por lo menos una erosión en manos al momento del estudio.

Después de haber sido realizada la valoración radiográfica los pacientes fueron separados en dos grupos, el grupo A: pacientes con erosiones y el grupo B pacientes sin erosiones, para poder conocer las características clínicas y establecer diferencias entre los dos grupos de pacientes estudiados.

Se encontró al revisar las características clínicas de los pacientes con y sin erosiones que la edad promedio al momento del diagnóstico no mostraba diferencia estadística, encontrando una media de edad de 44.1 ± 15.32 y 41.44 ± 14.76 ($p=0.347$; IC, 95% 2.92-8.24) respectivamente.

Tabla 1 y 2. Procedencia y ocupación de los 115 pacientes estudiados

Procedencia	N (%)	Ocupación	N (%)
Guatemala	67(58.26)	Ama de casa	90(78.3)
Antigua Guatemala	5(4.35)	Estudiante	6(5.22)
Sacatepéquez	5(4.35)	Operaria	de 3(2.61)
Villa Nueva	4(3.48)	Maquiladora	
Chimaltenango	4(3.48)	Campesino	3(2.61)
Santa Rosa	4(3.48)	Secretaria	2(1.74)
Mixco	3(2.61)	Cultora de Belleza	2(1.74)
Cobán	3(2.61)	Enfermera	2(1.74)
Jalapa	3(2.61)	Comerciante	2(1.74)
San José Pínula	2(1.74)	Pintor	2(1.74)
El Progreso	2(1.74)	Químico Biólogo	1(0.87)
Escuintla	2(1.72)	Maestra	1(0.87)
Suchitepéquez	2(1.74)	Artesano	1(0.87)
SanJuan	1(0.87)	n: número de pacientes	
Sacatepéquez			
San Miguel Petapa	1(0.87)		
Chinaultla	1(0.87)		
San Marcos	1(0.87)		
Chiquimula	1(0.87)		
Amatitlan	1(0.87)		
Sanarate	1(0.87)		

En el grupo de pacientes con erosiones 49(96.1%) eran mujeres, con una proporción mujer: hombre de 24:1, mientras que en el grupo de pacientes sin erosiones 57(89.1%) eran mujeres con una relación de 8:1.

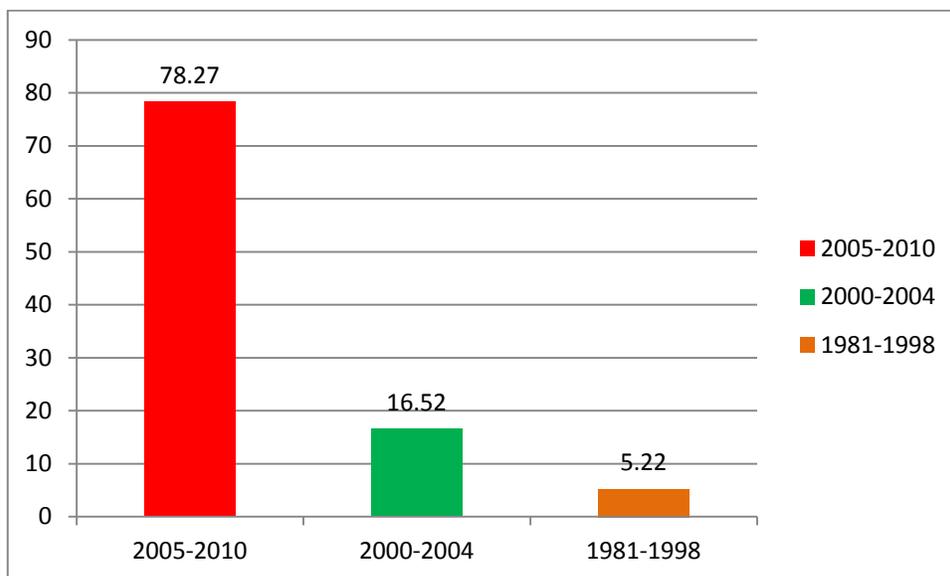
La distribución racial encontrada entre mestizos e indígenas en los 2 grupos de estudio mostró 7(13.72%) y 10(15.6%) de indígenas en el grupo con y sin erosiones respectivamente, ($p=0.775$) sin diferencias estadísticas.

Los pacientes con erosiones tenían un mayor tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes sin erosiones, 26 ± 15 contra 15 ± 16.78 meses, ($p=0.0210$, IC, 95% 1.44-17.32) encontrando diferencia estadística.

Las características clínicas como el número de articulaciones inflamadas al momento del diagnóstico mostraron diferencias, encontrando mayor número de articulaciones inflamadas en los pacientes con erosiones, 9.63 ± 4.1 y 7.69 ± 3.48 articulaciones inflamadas en los pacientes sin erosiones al momento del diagnóstico; ($p= 0.0071$, IC, 95% 0.539-3.340).

La determinación de marcadores como el Factor reumatoide no mostraron diferencias, cuando se comparó la media del título al momento del diagnóstico entre los pacientes con y sin erosiones (131.32 ± 101.53 contra 105.79 ± 97.63 ; $p=0.173$, IC, 95% 11.40-62.48). La media del valor de la proteína C reactiva al diagnóstico no mostro diferencias entre los 2 grupos estudiados (2.77 ± 4.33 y 1.78 ± 1.73 , $p=0.0975$, IC, 95% 0.183-2.163).

Grafico 1. Año de diagnóstico



Distribución de los pacientes de acorde al año de diagnóstico

Parámetros como la velocidad de sedimentación globular al momento del diagnóstico si mostró diferencias estadísticas, encontrando una media del valor de la sedimentación globular al diagnóstico de 69.10 ± 37 versus 51.36 ± 21.15 , ($p=0.0016$, IC, 95% 6.90-28.69) para los pacientes con y sin erosiones en manos.

A treinta y ocho pacientes del grupo erosiones y 52 del grupo sin erosiones se les determinó anticuerpos anti péptido citrulinado (Anti-CCP), encontrando 31(87.56%) positivos en el grupo erosiones y 26(50%) en el grupo de pacientes sin erosiones, mostrando diferencia estadística ($p=0.0021$).

Al momento de la última evaluación clínica los pacientes con erosiones tenían un puntaje de DAS 28 promedio mayor en comparación con los pacientes sin erosiones, 4.1 ± 1.1 versus 3.5 ± 1.1 con diferencia estadística ($p=0.0044$, IC, 95% 0.191-1.009). Un menor número de pacientes en el grupo con erosiones tenía una evaluación por el cuestionario de salud (HAQ) en cero (3 versus 30) al compararlos con los pacientes sin erosiones, HAQ I en 28 pacientes del grupo erosiones contra 14 en el grupo de pacientes sin erosiones ($p=0.0003$), no encontramos diferencias en número de pacientes con HAQ II y III entre los 2 grupos estudiados, $p=0.326$.

Al revisar el tratamiento actual, se encontró que el grupo de pacientes con erosiones utilizaba dosis mayores de prednisona $9.3 \pm 2.79 \text{mg/día}$ versus $6.78 \pm 2.96 \text{mg/día}$ ($p=0.0001$, IC, 95% 1.176-3.323). No se encontró diferencia estadística entre el número de fármacos modificadores de la enfermedad usados entre los pacientes con y sin erosiones (2 ± 0.66 contra 1.84 ± 0.62 , $p=0.184$, IC, 95% 0.78-0.40).

El noventa y cuatro por ciento y el 85.93% de los pacientes con y sin erosiones usa metotrexate, solo 8(15.69%) y 7(10.94%) de los pacientes respectivamente usa Leflunomida. Solo 9(7.83%) de los pacientes utiliza biológicos (Etanercept 4, Adalimumab 1, Tocilizumab 1, y tres pacientes con Rituximab).

Sin embargo no había diferencia en el número de biológicos usados por los pacientes con y sin erosiones 4(7.84%) y 5(7.81%) con $p=0.629$, para ambos grupos respectivamente. Las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin erosiones se muestran en la tabla 3.

La evaluación radiográfica evidenció que 51(44.35%) de los pacientes tenía por lo menos una erosión en la radiografía de manos evaluada tomando en cuenta los datos obtenidos del observador A y B. El 80 y 79.34% de las radiografías fueron consideradas adecuadas por el observador A y B respectivamente, con una correlación inter observador para la calidad de la radiografía de 0.55.

La correlación inter observador obtenida para el puntaje total fue de 0.92, el puntaje promedio para el grupo de pacientes con y sin erosiones fue de 46.37 ± 39.16 versus 15.47 ± 13.57 respectivamente, mostrando diferencia estadística ($p=0.0001$, IC, 95% 20.49-41.30). Al comparar el puntaje total por mano no se encontró diferencia, al comparar el puntaje por mano en los pacientes con erosiones no tenían diferencia estadística entre la mano derecha e izquierda con un puntaje promedio de 23.73 ± 20.36 y 22.49 ± 19.39 respectivamente ($p=0.753$, IC, 95% 6.570-9.050).

El índice de correlación inter observador por manos fue de 0.89 para la mano derecha y sin diferencias en la media del puntaje para ambos observadores ($p=0.1612$, IC, 95% 1.165-6.965), en la mano izquierda la correlación interobservador fue de 0.87 sin diferencias en la media del puntaje por mano para el observador A y B ($p=0.1675$, IC, 95% 1.76-6.74). Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia fueron segunda metacarpofalángicas en 22(43.14%), tercera metacarpo falángica en 14(27.45%), segunda interfalángica proximal en 14(27.45%) de los 51 pacientes con erosiones. Cubito y radio a nivel del carpo en 26(51%) y 20(39.22%) de los pacientes con erosiones, sin encontrar diferencias estadísticas en el puntaje total para la comparación entre las articulaciones. Se encontró 98(85%) de los pacientes con un puntaje total de Genant menor de 50, 10(9%) tenían un puntaje entre 51-100 y solo 7(6%) tenían un puntaje mayor de 150.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con y sin erosiones

Variable	Erosión N=51	Sin Erosión N=64	p	IC, 95%
Sexo (n/% femenino)	49(96.1)	57(89.1)	0.164	
Raza			0.776	
Mestizos (n/%)	44(86.27)	54(84.4)		
Indígenas(n/%)	7(23.73)	10(15.6)		
Edad al Diagnóstico (media/Ds)	44.1±15.32años	41.44±14.76años	0.347	2.92-8.24
Edad Actual (media/Ds)	48.96±14.67años	44.96±15.41años	0.161	1.61-9.61
Articulaciones Inflamadas al diagnóstico(media/Ds)	9.63±4.1	7.69±3.48	0.0071	0.54-3.34
Tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (media/Ds)	24.38±26meses	15±16.78 meses	0.0210	1.44-17.32
Tiempo de evolución (media/Ds)	50.82±46.46meses	46.22±44.88meses	0.5919	12.32-21.55
Factor reumatoide (media/Ds)	131.32±101 U/dl	105.79±97 U/dl	0.174	11.45-62.49
Factor reumatoide positivo (n/%)	47(92.16)	56(87.5)	0.614	
*Anti-CCP + (n/%)	31(81.56)	26(50)	0.0021	
Velocidad de sedimentación(media/Ds)	69.16±37mm/hr	51.36±21mm/hr	0.0016	6.90-28.69
PCR(media/Ds)	2.77±4.33	1.78±1.73	0.0975	0.183-2.163
DAS 28(media/Ds)	4.1±1.1	3.5±1.1	0.0044	0.191-1.009
HAQ (n/%)				
0	3(5.88)	30(46.87)	0.0001	
I	28(49.1)	14(21.87)	0.0003	
II	17(33.33)	16(25)	0.326	
III	6(11.76)	4(6.25)	0.297	
Numero de FARMES (media/Ds)	2±0.66	1.84±0.62	0.184	0.78-0.40
Prednisona (n/%)	49(96.1)	56(87.5)	0.730	
(media/Ds)	9.03±2.79	6,78±2.96	0.0001	1.77-3.32
Metotrexate (n/%)	48(94.12)	55(85.93)	0.154	
(media/Ds)	17.5±6.17	16.14±5.69	0.222	0.84-3.56
Azulfidine (n/%)	4(7.84)	1(1.56)	0.100	
Plaquinol	36(70.51)	38(59.38)	0.212	
Leflunomida	8(15.69)	7(10.94)	0.452	
Azatioprina/Ciclofosfamida	2(3.92)	3(4.68)	0.841	
Biológicos (n/%)	4(7.84)	5(7.81)	0.629	

* Determinación de Anti-CCP a 38 pacientes del grupo erosiones y 56 del grupo de pacientes sin erosiones. Ds, desviación estándar, n, numero.

Tabla 4. Variables asociadas a mayor riesgo de erosiones

Variable	OR	IC, 95%
Articulaciones Inflamadas al diagnóstico ≥ 9	2.66	1.24-5.74
Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico ≥ 24 meses	3.20	1.33-7.74
DAS 28 ≥ 4	3.38	1.53-7.43
Velocidad de sedimentación ≥ 60 mm/hr	2.86	1.18-6.96
Anti-CCP(+)	4.43	1.66-11.85
Prednisona mas de 10mg/día	4.1	1.88-8.95

Todas las variables incluídas fueron analizadas para determinar cuáles de ellas podrían asociarse a un mayor riesgo de erosiones, encontrando que el número de articulaciones inflamadas al momento del diagnóstico (≥ 9 articulaciones) se asociaba aun mayor riesgo de erosiones con un OR: 2.66, IC, 95%, 1.24-5.74; aquellos pacientes con 24 o más meses de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico tenían un OR: 3.20, IC, 95% 1.33-7.74. Los pacientes con DAS 28 ≥ 4 en la última evaluación tenían un mayor riesgo de erosión en comparación con aquellos con DAS 28 menor de 4 con un OR: 3.38, IC, 95% 1.53-7.43.

Una velocidad de sedimentación globular mayor de 60mm/hr y anticuerpos anti péptido citrulinado (Anti-CCP) se asocian a mayor riesgo de erosiones con OR: 2.86, IC, 95% 1.18-6.96 y 4.43, IC, 95% 1.66-11.85, en comparación a los pacientes con velocidad de sedimentación globular menor de 60mm/hr y con anticuerpos anti péptido citrulinado negativos. También se encontró que aquellos pacientes con dosis de prednisona mayores de 10mg/día tenían un mayor riesgo de erosiones en comparación con aquellos que usaban dosis menores de 10mg/día (OR: 4.1, IC, 95% 1.88-8.95). En la tabla 4 se pueden observar la variables asociadas a mayor riesgo de presentar erosiones.

6. Discusión y análisis de los resultados

Se realizó un estudio observacional, analítico de 115 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Se encontró una media de edad al diagnóstico de 42.61 ± 15 años; Cuando se compararon los resultados, con los publicados en la tesis de Ceballos L (97), quien realizó un análisis retrospectivo de 304 pacientes atendidos en la un clínica privada de la ciudad de Guatemala, el autor encontró una media de edad de 44.5 ± 17.98 años dato que coincide con lo encontrado. En la tesis publicada en el año 2009 por Moscut S, et al, la autora, tras entrevistar a 206 pacientes con artritis reumatoide de los hospitales General San Juan de Dios, hospital Roosevelt y Seguro social encontró que el 26% de los casos de artritis reumatoide se encontraban entre los 50-59 años (98), datos reportados en la literatura internacional muestran que la mayor parte de los pacientes son diagnosticados entre los 40-60 años (86). Hoy se sabe que la prevalencia de artritis reumatoide es del 1.9% y del 2.9% para mujeres y hombres entre los 55-64 años (87). Se encontró predominio del sexo femenino 106(92%) mujeres con una proporción 12:1 en todo el grupo, sin embargo cuando separamos estos resultados de acorde a la presencia o no de erosiones se encontró en el grupo de pacientes con erosiones predominio del sexo femenino con una proporción mujer: hombre del 24:1 y en el grupo de no erosiones de 8:1, al comparar nuestros resultados con lo reportado en tesis publicadas en Guatemala, Ceballos L, encontró 86% de mujeres y Moscut S, et al, 88% con una proporción de 7:1 entre mujeres y hombres. Algunos autores sugieren que las mujeres tienen niveles de actividad más altos, experimentan más dolor y mayor deterioro funcional. En el medio nacional el número de pacientes hombres con artritis reumatoide es menor comparado a lo reportado en la literatura internacional, sin tener una explicación clara para este hallazgo.

Se encontró solo 17(14.78%) pacientes indígenas con diagnóstico de artritis reumatoide, en la tesis publicada Moscut S, la autora encontró solo 9% de pacientes indígenas con artritis reumatoide. Se desconoce la prevalencia de artritis reumatoide en población indígena, sin embargo en un trabajo publicado en Chile en la población indígena Mapuche en un seguimiento de 16 años los autores encontraron 106 casos de artritis reumatoide diagnosticados de acorde a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), en una población de 780,242 habitantes (88), encontrando en este grupo poblacional una baja prevalencia. En contraste a esto en otros grupos poblacionales por ejemplo indios Pima en Norte América se ha encontrado una alta prevalencia (5.3%) de artritis reumatoide para este grupo poblacional (89).

De forma muy interesante se encontró que 67(58.26%) de los pacientes eran procedentes de la ciudad de Guatemala y solo 38(33.04%) provenían del interior del país; con un claro predominio del área urbano sobre la rural. En las tesis antes mencionadas (97,98) los autores encontraron que 70.4% y 56% provenían de la ciudad de Guatemala. De los 115 pacientes estudios se encontró solo 27(23.48%) de pacientes que laboraban de forma activa, el resto en su mayoría correspondía a amas de casas, esto pudiera explicarse por las características sociales del país donde un porcentaje importante de mujeres se dedica exclusivamente al cuidado del hogar.

En este estudio el 78% de los pacientes había sido diagnosticado entre el año 2005-2010, representan el grupo más grande de pacientes que se encuentran de forma activa en control y seguimiento en la unidad de reumatología.

De la valoración radiográfica realizada a todos los pacientes se encontró que 51(44.35%) tenían por lo menos una erosión en manos, la media de seguimiento para este grupo fue de 50.82 ± 46.46 meses. Estudios previos han mostrado que entre el 39-73% los pacientes con artritis reumatoide temprana (menor de 6 meses) desarrollan por lo menos una erosión en manos o carpos en los siguientes 5 años(63). Se encontró 44.35% de erosiones a una media de seguimiento de 4 años, porcentaje alto cuando se compara con el reportado por otros autores (3% al diagnóstico, 11% a 5 años y 40% a 20años (63). En otro estudio publicado en el año 2003, 82/168(49%) de los pacientes incluidos tenía erosiones en manos a 10 años de seguimiento, sin embargo el daño fue más rápido en los dos primeros años de seguimiento y 75% del daño ocurrió en los primeros 5 años de evolución (90).

Cuando se comparó las características demográficas de los pacientes con y sin erosiones no se encontró diferencia en la media de edad al diagnóstico ni en la proporción entre mestizos e indígenas entre los 2 grupos. Al comparar la media del tiempo de evolución entre los pacientes con y si erosiones no se encontró diferencia estadística entre los 2 grupos (50.82 ± 46.46 versus 46.22 ± 44.88 mese), estos datos son muy similares a los reportados en otros trabajos que tenían como finalidad valorar progresión y daño radiográfico. En un estudio publicado por Liao K, et al, la autora siguió de forma prospectiva 271 pacientes con artritis reumatoide, encontrando una media de tiempo de evolución muy similar a la encontrado en este estudio (54 y 40.80 meses para los pacientes con y sin erosiones) (91). En el estudio se encontró que el grupo de pacientes con erosiones tenían una media de tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al diagnóstico mayor en comparación a los pacientes sin erosiones, 26 ± 15 versus 15 ± 16.78 meses respectivamente.

Esto sugiere fuertemente que el retrasó en el diagnóstico y tratamiento oportuno se asocia a una mayor posibilidad del presentar daño estructural con un OR 3.20, IC, 95% 1.33-7.74, $p= 0.0210$.

Al momento de la evaluación inicial, se encontró un mayor número de articulaciones inflamadas en los pacientes con erosiones al compararlos con los pacientes sin erosiones, 9.63 ± 4.1 contra 7.69 ± 3.48 , $p=0.0071$, IC 95% 0.539-3.340 respectivamente; Esta variable ha sido estudiado por varios autores, el trabajo publicado por Sanmartín R, et al, en el año 2007, tras evaluar de forma prospectiva por dos años a 115 pacientes, el autor no encontró diferencias en el número de articulaciones inflamadas (7.3 ± 4.2 versus 8.9 ± 4.1 articulaciones) entre los pacientes con y sin progresión radiográfica (92).

En otro estudio publicado (90) el autor encontró una media de articulaciones inflamadas al diagnóstico de 6.4 contra 6.1 articulaciones para los pacientes con y sin progresión radiográfica. Se encontró que un conteo de más de 9 articulaciones inflamadas al diagnóstico se asocia a un OR 2.66, IC, 95% 1.24-5.74, $p=0.007$; dato que contrasta con

Lo publicado por Sanmartín R, et al (92)- quien encontró un OR 0.90, IC, 95% 0.80-1.01 para el número de articulaciones inflamadas al diagnóstico; sin embargo en otro estudio publicado en España por Balsa A, et al, el autor encontró después de seguir de forma prospectivo 83 pacientes con artritis reumatoide una modesta correlación entre el número de articulaciones inflamadas y un mayor riesgo de daño radiográfico (93).

El Factor reumatoide como criterio pronóstico de mayor daño estructural y de manifestaciones sistémicas ha sido tema de estudio; en el trabajo publicado por Bukhari M, et al, el autor sugiere que aquellos pacientes con títulos de factor reumatoide mayor a 1:160 tienen un mayor deterioro radiográfico a 5 años y aquellos con factor reumatoide positivo desde el diagnóstico progresan 2.3 veces más que aquellos con factor reumatoide negativo(43), otros estudios publicados han sugerido una asociación entre los títulos altos de factor reumatoide y mayor deterioro radiográfico(44,45). En este estudio no se encontró diferencia entre la media del título de factor reumatoide al diagnóstico ni en el porcentaje de positividad entre los pacientes con y sin erosiones (131.32±101U/dl contra 105±79.97U/dl), $p=0.174$, IC, 95% 11.45-62.49. Estos resultados concuerdan por lo publicado por otros autores quienes no han encontrado relación entre el título del factor reumatoide y un mayor deterioro radiológico. En un estudio publicado en el año 2003 por Mayer O, et al, después de seguir prospectivamente 191 pacientes con artritis reumatoide no encontró asociación entre factor reumatoide y mayor riesgo de erosiones, (OR 0.70, IC, 95% 0.3-1.5) (94). En el trabajo publicado por Liao, et al (91) el autor tampoco encontró diferencias entre el porcentaje de positividad del factor reumatoide entre los pacientes con y sin erosiones (49.2% versus 52.1%, $p=0.22$). Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva y velocidad de sedimentación has sido estudiados y usados en la práctica clínica como marcadores de inflamación y para algunos autores como pronósticos de mayor deterioro radiográfico. Es este estudio no se encontró diferencias en la media del título de proteína C reactiva al momento del diagnóstico entre los pacientes con y sin erosiones.

Se encontró que aquellos pacientes con una velocidad de sedimentación globular mayor de 60mm/h al diagnóstico tenían una mayor probabilidad de tener erosiones al momento de la evaluación radiográfica (OR 2.86, IC, 95% 1.18-6.96), en el trabajo publicado por Sanmartín et al, el autor si encontró diferencias entre la media de velocidad de sedimentación entre los pacientes con y sin progresión radiográfica (46.9±29 versus 34.9±21.6, 0.03, IC, 95% 1-1.03), con un OR 1.02), con pobre significancia desde el punto de vista estadístico.

Hoy en día se ha generalizado el uso de los anticuerpos anti péptido citrulinado para el diagnóstico de artritis reumatoide, sin embargo se ha tratado de establecer su utilidad como factor pronóstico; algunos han encontrado que los anticuerpos anti péptido citrulinado tienen un valor predictivo positivo del 91% para enfermedad erosiva a 2 años (47), en el estudio publicado por Meyer O(94), el autor encontró que aquellos pacientes con anticuerpos anti péptido citrulinado positivos al diagnóstico tienen un mayor riesgo de erosión con un OR 2.5, IC, 95% 1.2-5. Se encontró un mayor porcentaje de positividad de anticuerpos anti péptido citrulinado en los pacientes con erosiones, 87% contra 50%, $p=0.0021$, mostrando que aquellos pacientes con anticuerpos anti péptido citrulinado positivo al diagnóstico tiene un riesgo mayor de presentar erosiones en comparación a

aquellos con anticuerpos anti péptido citrulinado negativo (OR 4.43, IC, 95% 1.66-11.85). En un trabajo más reciente publicado por el mismo autor, encontró una clara asociación entre la positividad de los anticuerpos anti péptido citrulinado y un mayor punteo de erosión (OR 5.3, IC, 95% 1.4-19.2). Estos datos concuerdan claramente con los resultados encontrados, sugieren que la presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado en el grupo de estudio se asocia a erosión.

Al momento de la última evaluación clínica, se encontró que los pacientes con erosiones tenían un punteo DAS 28 mayor que los pacientes sin erosiones (4.1 ± 1.1 contra 3.5 ± 1), lo que sugiere que la actividad persistente se asocia a un mayor daño radiográfico (erosión), con un OR 3.38, IC, 95% 1.53-7.43, $P=0.0044$, en el trabajo publicado por Balsa, et al, el autor encontró una correlación directa entre mayor punteo DAS 28 y la presencia de erosiones, otros trabajos (91,92) los autores no encontraron asociación entre el punteo DAS 28 y mayor daño radiográfico.

Como era de esperarse en el grupo de pacientes con erosiones se encontró un mayor número de pacientes clase I según el cuestionario de salud HAQ, 49.1% versus 21.87%, sin embargo el número de pacientes clase II y III no fue diferente entre los 2 grupos de estudio.

En relación al tratamiento actual de los pacientes con y sin erosiones se encontró que los pacientes con erosiones utilizaban dosis más altas de prednisona 9.3 ± 2.79 mg/día versus 6.78 ± 2.96 mg/día, $p=0.0001$, IC, 95% 1.76-3.32. No encontramos diferencia entre el número de FARMES no biológicos y biológicos usados por ambos grupos.

La valoración radiográfica de manos a través del punteo de Genant, mostró que 51(44.35%) de los pacientes tenía por lo menos una erosión en manos al momento del estudio. En los estudios publicados donde el objetivo primario era valorar la progresión radiográfica los autores han encontrado que hasta un 38% de los pacientes tiene erosiones en el primer año de seguimiento (96) y hasta un 44.6% tiene erosiones el segundo año de seguimiento (92). La calidad de las radiografías fue valorada por ambos observadores con una correlación inter observador de 0.55, considerando el observador A adecuadas para el análisis el 80% de las radiografías el observador B al 79.4%. La correlación inter observador encontrada para el punteo total fue fuerte 0.92, con un punteo medio para erosiones de 46.37 ± 39.6 contra 15.47 ± 33.57 , para los pacientes con y sin erosiones, encontrando diferencia estadística, $p=0.0001$, IC, 95% 20.49-41.30. No encontramos diferencia en el punteo por manos total ni por erosiones, $p=0.753$, IC, 95% 6.57-9.50, con una correlación inter observador de 0.89 para la mano derecha y 0.87 para la mano izquierda entre ambos observadores. Las articulaciones más afectadas fueron la segunda metacarpo falángica 43.14%, tercera metacarpo falángica 27.45%, segunda interfalángicas proximal 27.45%, cubito 51% y radio 39.22%, estos datos concuerdan con lo publicado en la literatura internacional donde se reporta que los pacientes con artritis reumatoide presentan en un 80% erosiones en las articulaciones interfalángicas proximales y hasta un 90% a nivel de metacarpos falángicas (87).

Una limitante de este trabajo es la utilización de datos retrospectivos, probablemente el seguimiento longitudinal de un grupo de pacientes con Artritis Reumatoide hubiera aportado más información y mayor significancia estadística.

7. Recomendaciones

1. Es necesario la realización de estudios prospectivos que permitan valorar mejor estos factores encontrados en este estudio, como predictores de la presencia de erosiones.
2. Debe educarse a la población médica para que sea capaz de reconocer de forma temprana esta enfermedad y referir a los pacientes con el médico Reumatólogo para iniciar de forma pronta la terapéutica adecuada.
3. Los pacientes que presentan títulos altos de velocidad de sedimentación globular, más de nueve articulaciones inflamadas, anticuerpos anti-CCP positivos y más de 24 meses de evolución desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de Artritis Reumatoide deben iniciar de forma pronta y agresiva fármacos modificadores de la enfermedad.

8. Bibliografía

1. Scott D, Kingsley G. "Inflammatory Arthritis in Clinical Practice". Springer Verlag London Limited 2008. ISBM 978-1-84628-932-3.
2. Gamarra A, Quintana G, Suarez J. "Prehistoria, Historia y arte en reumatología, Gota y Espondilitis Anquilosante". Revista colombiana de reumatología, Junio 2006; 13(4): 120-141.
3. Aceves-Ávila FJ, Medina F, Fraga A. "The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal." J Rheumatol 2001; 28: 751-757.
4. Fraga A. "Paleopathological examination of ancient bones suggests rheumatoid arthritis originated in America". PANLAR Bulletin 1986; 1: 4-5.
5. Yunis E, Salazar M, Deulofeut R, Iglesias A, Nate JT, Yunis E, et al. DRB 1 + "404 allele rheumatoid arthritis in the guambiano Amerindian tribe of Colombia". Arthritis Rheum 1997; 37: 52.
6. Alamos Y, Drosos AA. "Epidemiology of adult rheumatoid Arthritis. Autoimmun" Rev 2005; 4:130-136.
7. Alamos Y, Voulgari PV, Drosos AA. "Incidence and prevalence of rheumatoid Arthritis, based on 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review". Semim Arthritis Rheum 2006; 36:182.188.
8. Kalla AA, Tikly M. "Rheumatoid Arthritis in the developing world". Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 863-875.
9. National Audit Office Annual Report 2009; 28 de marzo 2009. MDisponible en http://www.nao.org.uk/publications/0809/nao_annual_report_2009.aspx
10. Peláez I, Sanib LH, Moreno J. "Epidemiology of the Rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 region base on the COPCORD methodology." J Rheumatology Sppl 2011 Jan; 86:3-8.
11. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G et al. "Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study". Annals of the Rheumatic Diseases 1998 May; 57(5): 315–318.
12. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C et al. "The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain". Rheumatology (Oxford) 2002 Jan; 41(1): 88–95.
13. Beighton P, Solomon L & Valkenburg HA. "Rheumatoid arthritis in a rural South African Negro population". Annals of the Rheumatic Diseases 1975 Apr; 34(2): 136–141.

14. Chen Shun-Le, Xue B, Bao C & Liu Q. "The COPCORD study in Shanghai." Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Bulletin 1994; 12: 75.
15. Zeng Q, Chen R, Xiao Z et al. "Shantou COPCORD Study. Stage I". Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Bulletin 1995; 13: 74–76.
16. Dai SM, Han XH, Zhao DB et al. "Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study". The Journal of Rheumatology 2003 Oct; 30(10): 2245–2251.
17. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ & Bennett PH. "High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians." American Journal of Epidemiology 1989 Jun; 129(6): 1170–1178.
18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. "Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States". Part I. Arthritis and Rheumatism 2008 Jan; 58(1): 15–25.
19. Spindler A, Bellomio V, Berman A et al. "Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina". The Journal of Rheumatology 2002 Jun; 29(6): 1166–1170.
20. Senna EA, De Barros ALP, Silva EO et al. "Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach". The Journal of Rheumatology 2004; 31: 594–597.
21. Otero GEO. Estudio epidemiológico – "Prevalencia de tres enfermedades reumáticas en el barrio Minuto de Dios de Bogotá. Bogotá:" Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología, 1986.
22. Cardiel MH & Rojas-Serrano J. "Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behaviour in rheumatic diseases in Mexico City. COPCORD study." Clinical and Experimental Rheumatology 2002; 20(5): 617–624.
23. Jonh S, Myercough A, Marlow A, et al. "Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic homogeneity". Ann Rheum Dis 1998; 57:361-365.
24. Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. "The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum 1999; 42:1071-9.
25. Winchester R. "The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis". Adv Immunol. 1994; 56:389–466.
26. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. "Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach". J Rheumatol 2004; 31:594-7.

27. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. "Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins." *Arthritis Rheum* 2000; 43:30-7.
28. Weyand CM, Goronzy JJ. "Disease mechanism in rheumatoid arthritis—gene dosage effect of HLA-DR haplotypes". *J Lab Clin Med* 1994; 124: 355-338.
29. Klareskog L, Malmstrom V, Lumbers K. Smoking, "Citrullination, and genetic variability in the Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis". *Seminars in immunology*; 23(2011): 92-98.
30. Cooles F, Isaacs J."Pathophysiology of the arthritis rheumatoid". *Curr Opin Rheumatology* 23: 233-240.
31. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, et al. "Mechanism of diseases: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis." *Nature Clinical Practice in rheumatology* 2005; 2(8): 425-433.
32. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, Sovran H, Mugnier B, Reviron J, Roudier J, Roudier C. "Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction." *Arthritis Rheum* 2003;48:1223-8.
33. Kitajima I, Yamamoto K, Sato K et al. "Detection of human T cell lymphotropic virus type I proviral DNA and its gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy". *J Clin Invest* 1991;88:1315-22.
34. Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E et al. "Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-1". *Science* 1991;253:1026-8.
35. Takahashi Y, Murai C, Shibata S et al. "Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis". *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8227-32.
36. Cole BC, Griffiths MM. "Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritides* superantigen MAM". *Arthritis Rheum* 1993;36:994-1002.
37. Van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, et al. "Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2004;50:2113–21.
38. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van 't Hof M, et al. "The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–5.

39. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog, Alfredsson L. EIRA Study Group. "Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks of various exposures to cigarette smoke." *Ann Rheum Dis* (2010). doi:10.1136/ard.2009.120899.
40. Criswell L, Saag K, Mikuls T, Cerhan J, Merlino L, Lum R, Pfeiffer K, Woehl B, Seldin M. "Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women". *Ann Rheum Dis* 2006;65:1163–1167.
41. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, and the other members of the EIRA study group. "Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases". *Ann Rheum Dis* 2003;62:835–841.
42. Kokuinal E; Chicoll A; Carballar L; et al." Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide." *Rev cubana med* [online]. 2008, vol.47, n.3, pp. 0-0. ISSN 0034-7523
43. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. "Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort." *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):906-12.
44. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M et al. "Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12);1731-6.
45. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Ménard JF, Gayet A et al. "Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients." *Rheumatology.* 2003;42(8):939-46.
46. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. "Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin." *Arthritis Res Ther.* 2004;6:142–50.
47. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. "Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study". *Arthritis & Rheum.* 2004;50:709–15.
48. Martínez E, Ramírez D, Álvarez C, et al. "Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide". *Reumatol Clin.* 2011; 7(1):68–71.
49. Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: "A small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis". *Arthritis Res.* 2000;2:249–51.

50. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L, et al. "Citruillinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity". *Arthritis Res Ther.* 2005; 7:R458–67.
51. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, Yue D, Wehrlri B, Jevnikar AM, et al. "Arthritis induced by posttranslationally modified (citruillinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice". *J Exp Med.* 2008; 205:967–79.
52. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengston C, Grunewald J, et al. "A new model for etiology of rheumatoid arthritis: smoking may tigger HLADR (shared epitope)- restricted immune reactions to antigens modified by citruillation". *Arthritis Rheum.* 2006; 54:38–46.
53. Schellenkeng G, Visser H, de Jong B, et al. "The Diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic cithruillinated peptide." *Arthritis Rheum* 43: 155-163, 2000.
54. Sallusto F, Lanzavechia A. "Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha." *J Exp Med* 1994; 179:1109-18.
55. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. "The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule." *J Immunol* 2003; 171:538-41.
56. Kontoyiannis D, Kollias G. "Fibroblast biology: synovial fibroblasts in rheumatoidarthritis: leading role or chorus line?" *Arthritis Res* 2000; 2:342-3.
57. Harigai M, Hara M, Nakazawa S et al. "Ligation of CD40 induced tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a novel mechanism of activation of synoviocytes." *J Rheumatol* 1999; 26:1035-43.
58. Sekine C, Yagita H, Miyasaka N, Okumura K. "Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis". *J Rheumatol* 1998; 25:1048-53.
59. Van der Heijde M, van Leeuwen A, van Riel L, et al. "Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification)". *J Rheumatol.* 1995 Sep;22(9):1792-6.
60. Van der Heijde M, Van Leeuwen A, Van Riel L, et al. "Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 1992 Jan;35(1):26-34.

61. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. "The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for Classification." *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 315-324.
62. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 "Rheumatoid Arthritis Classification Criteria". *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62(9): 2569-2581.
63. Scott DL, Smith C, Kingsley G. "Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review". *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S20-7.
64. Scott DL. "Radiological progression in established rheumatoid arthritis." *J Rheumatol Suppl*. 2004 Mar; 69:55-65.
65. Van der Heijde DM. "Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis". *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34 Suppl 2:74-8.
66. Schellekens GA, Visser H, Jong BA, et al. "The diagnostic properties of Rheumatoid Arthritis antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide". *Arthritis Rheum* 43: 155-163, 2000.
67. Kroot J, Jong A, Van Leewen A, et al. "The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 43:1831-1835, 2000.
68. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold A, et al. "Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis". *Rheumatology* 2007; 46:100–104.
69. Sanmarti R, Gomez A, Garcia G. "Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a one-year follow-up study in a clinical setting". *Rheumatology* 2003; 42:1044–1049.
70. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A. "Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study". *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R106 (doi:10.1186/ar2498).
71. Scott D, Pugnier K, Kaarela K, et al. "The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis." *Rheumatology* 2000; 39:122-132.
72. Fries JF. "Safety, cost and effectiveness issues with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis". *Ann Rheum Dis* 1999; 58(suppl): 186-189.
73. Jonson B, Rehnberg C, Borgquist L, Larsson S E." Locomotion status and cost in destructive rheumatoid arthritis. A comprehensive study of patients from a population of 13.000". *Acta Orthop Scand* 1992; 63; 207-212.

74. Tornero J, Fernández JA, Vidal J. "Repercusión socioeconómica de la invalidez permanente por enfermedad reumática en la provincia de Guadalajara". *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 340-345.
75. Clegg DO, Ward JR. "Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis". *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:3-11.
76. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. "The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis". *Arthritis Rheum* 1998; 31:315-324.
77. Vargas A, Villaseñor C. "Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide." *Revista Colombiana de Reumatología*. septiembre 2006; 13(3): 214-227.
78. Genant HK, Yiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ. "Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs". *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1583-1590.
79. Van Der Heijde G. "Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability." *Baillieres Clinical Rheumatology*. August 1996; 10(3): 435-453.
80. Edward D. Harris, Jr., William N. Kelley, Shaun Ruddy. *Kelley Tratado de reumatología*; Elsevier España, 2006.
81. Thomas R, Quinn C. "Functional differentiation of dendritic cells in rheumatoid arthritis. Role of CD86 in the synovium". *J Immunol* 1996;156:3074-86.
82. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vanderbrouke JP, Breedveld FC. "Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study." *J Rheumatol* 1993; 20:1288-96.
83. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. "Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis". *Springer Sem Immunopathol* 1998;20:133-47.
84. Goldring S.R. "Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis". *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:406-10.
85. Gough A, Sambrook P, Devlin J et al. "Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 1998;25:1282-9.
86. Pincus T. "Rheumatoid arthritis: disappointing long-term outcomes despite successful short-term clinical trials". *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1037-1041
87. Scot L, Kinsley G, et al. "Inflammatory Arthritis in Clinical practice". Springer-Verlag London Limited 2008.

88. Kaliski K Sonia, Bustos M Luis, Artigas A Carmen, Alarcón V César, Vega V Miguel Angel, Cárdenas R Cristián. "Artritis reumatoidea en población mapuche.: Una experiencia de 16 años en la IX región de Chile." *Rev. méd. Chile [revista en la Internet]*. 2001 Mar [citado 2011 Oct 25] ; 129(3): 253-258.
89. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ & Bennett PH. "High incidence and prevalence of Rheumatoid arthritis in Pima Indians." *American Journal of Epidemiology* 1989 Jun; 129(6): 1170–1178.
90. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. "Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early Rheumatoid Arthritis." *Ann Rheum Dis* 2003;62:611–616.
91. Liao K, Weinblatt M, Cui J, et al. "Clinical Predictor of erosion free status in Rheumatoid Arthritis: a prospective cohort Study." *Rheumatology*, march 2011.
92. Sanmartí R, Centeno A, Erília G, et al. "Prognostic factors of radiographic progression in early Rheumatoid Arthritis: a two year prospective Study after a structured therapeutic strategy using DMARDS an very low doses of glucocorticoids". *Clin Rheumatol* (2007) 26:1111-1118.
93. Balsa A, et al. "Progresion radiográfica en artritis reumatoide de comienzo reciente". *Revista española de reumatología*; 2003, 30(5): 189.
94. Mayer O, Labarre C, Dougados M. "Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early Rheumatoid Arthritis for predicting Five year radiographic damage". *Ann Rheum Dis*, 2003 Feb, 62(2):120-6.
95. Meyer O, Nicaise P, Santos MD, et al. "Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted Five year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Res Ther* 2006; 8(2): R40.
96. Sanmartí R, Gomez A, Ercilla G, et al. "Radiological progression in early Rheumatoid Arthritis after DMARS: A one-year follow-up Study in Clinical setting". *Rheumatology* 2003; 42:1044-1049.
97. Ceballos L. "Artritis Reumatoide a Revisión de ocho años". Tesis presentada en la universidad Francisco Marroquín. Guatemala, noviembre 1985.
98. Moscut S, Del Cid D, Quiñones L, et al. "Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con artritis reumatoide." Tesis presentada a la Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala Octubre 2009.
99. Amilachwari M, Barra V, Soriano G, Barra M, Regalado ME. "Theoretical and practical aspects of globular sedimentation velocity". *Biol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 355-360.

9. Anexos

9.1. Valoración Radiográfica

Artritis Reumatoide: Enfermedad Erosiva de manos Valoración Radiográfica

N:

Derecha	Espacios	Izquierda
2 IF —	(1)	2 IF — (1)
IFP — — — —	(4)	IFP — — — — (4)
MCF — — — —	(5)	MCF — — — — (5)
CMC (3/5) — —	(2)	CMC (3/5) — — (2)
Grande —	(1)	Grande — (1)
Escafoide —	(1)	Escafoide — (1)
Semilunar —	(1)	Semilunar — (1)
Radiocarpiana —	(1)	Radiocarpiana — (1)
Erosiones		
2 IF		2 IF
IFP — — — —	(4)	IFP — — — — (4)
MCF — — — —	(5)	MCF — — — — (5)
CMC(1) —	(1)	CMC(1) — (1)
Escafoide —	(1)	Escafoide — (1)
Cubito —	(1)	Cubito — (1)
Radio —	(1)	Radio — (1)
Puntaje Erosiones		Puntaje Disminución de espacios
0-3+, +=0.5, 0=normal, 0+=cuestionable, 1=mínimo, 1+=leve, 2=moderado, 2+=mas moderado, 3=severo, 3+ muy severo. (0-98)		0-4, 0=normal, 0+=cuestionable, 1=mínimo, 1+=leve, 2=moderado, 2+mas moderado, 3=severo, 3+=muy severo, 4=anquilosis o luxación
Técnica del estudio	_____	
Total Espacios	_____	
Total Erosiones	_____	
Total	_____	

9.2. Ficha de recolección de datos

Registro médico _____

N# Boleta ____ Nombre _____

Edad actual _____ Edad al diagnóstico _____

Sexo M__F__ Raza: M__ L__ N__

Procedencia _____

Ocupación _____ actual _____ anterior _____ NL__

Año Dx _____ Tiempo de evolución _____

HAQ _____ DAS 28 _____ TX

Inicial _____ Actual _____

FR _____ anti-CCP _____ Erosiones al DX: SI/NO

Sitio de lesiones: _____

VS _____ PCR _____ MX extraarticulares _____

Score de Genant: _____

9.3. Cuestionario de salud HAQ versión española

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

	Durante la <u>última semana</u> , ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

- .. Vestirse, asearse
- .. Caminar, pasear
- .. Abrir y cerrar cosas (prensión)
- .. Levantarse
- .. Higiene personal
- .. Recados y tareas de casa
- .. Comer
- .. Alcanzar

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

- .. Cubiertos de mango ancho
- .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas
- .. Asiento o barra especial para el baño
- .. Asiento alto para el retrete
- .. Abridor para tarros previamente abiertos

9.5. Consentimiento Informado

Artritis Reumatoide: Enfermedad erosiva de manos

Objetivo del estudio: Conocer el porcentaje de enfermedad erosiva de manos en pacientes con AR y los factores asociados a la presencia de erosiones.

Este estudio tiene como finalidad conocer cuántos de los pacientes con artritis reumatoide atendidos en la unidad de reumatología del hospital Roosevelt tienen erosiones en las manos y que factores se asocian a la presencia de estas erosiones. Los pacientes que se incluyen en este estudio son seleccionados al azar, previa autorización del paciente. Se incluyen pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de más de 1 año de evolución; a todos los pacientes que aceptan participar se les realiza una radiografía de manos en el departamento de radiología del hospital Roosevelt sin ningún costo. Se hace una revisión del expediente clínico del paciente para registrar los valores de factor reumatoide, anticuerpos anti péptido citrulinado, velocidad de sedimentación, proteína c reactiva al diagnóstico. Todos los datos registrados son confidenciales y anónimos, todos pacientes que aceptan participar pueden retirarse del estudio en el momento que lo deseen. No existe ninguna remuneración económica para los participantes.

Nombre investigador(a)

AUTORIZACION

Yo _____ con cedula de vecindad _____ He leído el procedimiento descrito arriba. El (la) investigador(a) me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para participar en este estudio.

9.5. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010

Criterios para la Clasificación 2010 del American Collage of Rheumatology/ European League Against Rheumatism para Artritis Reumatoide (AR)

	Puntuación
Población objetivo (¿Quién debe hacerse la prueba?): Pacientes que 1) tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definitiva (edema) 2) con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad	
Criterios de clasificación para la AR (algoritmo basado en puntuación: sumar la puntuación de las categorías A-D; una puntuación de $\geq 6/10$ es necesaria para la clasificación de un paciente con AR definitiva)	
A. Compromiso articular 1 articulación grande 2-10 articulaciones grandes 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)# 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones) > 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	0 1 2 3 5
B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación) FR negativo y ACPA negativo FR débil positivo o ACPA débil positivo FR fuerte positivo o ACPA fuerte positivo	0 2 3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación) PCR Normal y VSG normal PCR anormal o VSG anormal	0 1
D. Duración de los síntomas§§ <6 semanas ≥ 6 semanas	0 1

10. Permiso del autor para copiar el trabajo

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: Artritis Reumatoide Enfermedad Erosiva de manos, para propósito de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a la reproducción o comercialización total y parcial