



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TÍTULO:

Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años.

Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de

MÉDICO

AUTOR (ES):

Bastidas Granizo, Leonela Carolina

Castillo Rodríguez, Joselyn Nathalí

TUTOR:

Zúñiga Vera, Andrés Eduardo

Guayaquil, Ecuador

30 de abril del año 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Bastidas Granizo Leonela Carolina** y **Castillo Rodríguez Joselyn Nathalí**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____

Zúñiga Vera, Andrés Eduardo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 30 días del mes de abril del año 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Bastidas Granizo Leonela Bastidas**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años**”, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 30 días del mes de abril del año 2019

EL AUTOR (A):

f. _____

Bastidas Granizo Leonela Carolina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Castillo Rodríguez Joselyn Nathalí**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años**”, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 30 días del mes de abril del año 2019

EL AUTOR (A):

f. _____

Castillo Rodríguez Joselyn Nathalí



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Bastidas Granizo Leonela Bastidas y Castillo
Rodríguez Joselyn Nathalí**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 30 días del mes de abril del año 2019

AUTORES:

f.

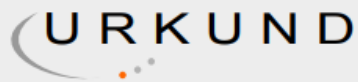
Bastidas Granizo Leonela

f.

Castillo Rodríguez Joselyn

REPORTE URKUND

BASTIDAS GRANIZO LEONELA CAROLINA
CASTILLO RODRÍGUEZ JOSELYN NATHALÍ



Urkund Analysis Result

Analysed Document: BASTIDAS Y CASTILLO PROMO 62 MT.docx (D49744463)
Submitted: 3/27/2019 3:26:00 AM
Submitted By: joselyncastle@hotmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

AGRADECIMIENTO

A Dios, por cada bendición recibida y por habernos guiado e iluminado el camino a lo largo de toda la carrera.

A María Santísima, por su amor maternal y su intercesión ante Dios.

A nuestros padres, por su lucha y sacrificio constante, por su apoyo y amor incondicional, y por ser ejemplo y pilar fundamental en nuestras vidas.

A los docentes, por su dedicación y enseñanzas compartidas.

A nuestro tutor, por su paciencia y consejos durante la realización de este trabajo de titulación.

DEDICATORIA

Es mi deseo dedicar este trabajo en primer lugar a Dios, sin Él nada de esto sería posible. A mi papá Leonel, cuyo amor y comprensión estuvieron presentes desde el primer día en el que decidí emprender este camino de ser médico. A mi mamá Mariela, por ser mi soporte en los momentos en los que sentía que no podía más, por ser mi confidente y mejor amiga. A mi hermana Mariela Alexandra, que a pesar de la distancia estuvo presente para mí en los buenos y sobre todo en los momentos difíciles. A mi hermanito Leonel, cuya personalidad me recordaba que las dificultades se las sobrelleva mejor con una sonrisa. Todo el esfuerzo dedicado en la realización de este trabajo es para ellos, que me han dado todo y más de lo que podía pedir.

Leonela Carolina Bastidas Granizo

Quiero dedicar este trabajo a Dios, por ser mi inspiración, motor y guía a lo largo de toda esta aventura. Sentí su abrazo paternal y amor infinito en cada vivencia y momentos importantes de mi vida. A mi mamita del cielo, la Virgen María, por enseñarme a amar más a Jesús, interceder por mí siempre, y envolverme bajo su manto santo cuando más lo necesitaba. A mi papá Rodrigo, por su amor y apoyo incondicional, por sembrar en mí el amor a la medicina desde pequeña, y por enseñarme con su ejemplo que el sacrificio, el esfuerzo y la dedicación es lo que me conduce a una vida plena y futuro prometedor. A mi mamá Sandra, por empujarme a superar mis límites, celebrar conmigo cada triunfo como suyo y por ser mi mayor ejemplo de paciencia, prudencia, honestidad y superación. A mis hermanos Rhay y Edison, mis abuelitos Rosa y Hugo y a mi tío Víctor Hugo, por enseñarme que la vida es más bonita cuando se comparte en familia. A mi mejor amiga Marianela y Armando, por acompañarme paso a paso durante mi vida universitaria y espiritual y por levantarme cuando sentía que ya no podía más. A mi compañera de tesis Leonela, porque descubrí en ella una gran amiga, excelente compañera y un ser humano extraordinario.

Joselyn Nathalí Castillo Rodríguez



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Chávez Rodríguez, César Daniel

DOCENTE

f. _____

Elías Ordoñez, Christian Enrique

DOCENTE

f. _____

Blum Andrade, Roberto

DOCENTE

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	3
1.1 CAPÍTULO UNO: GENERALIDADES DE ARTRITIS REUMATOIDE3	
1.1 Criterios de Clasificación	3
1.2 Manifestaciones Clínicas.....	4
1.3 Índice de Actividad	5
1.2 CAPÍTULO 2: TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE....	6
OBJETIVOS:.....	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
METODOLOGÍA.....	11
TIPO DE ESTUDIO.....	11
DISEÑO.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS	11
OBTENCIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	12

VARIABLES DEL ESTUDIO.....	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA 1. Variables del estudio.....	13
TABLA 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes según año de diagnóstico.....	17
TABLA 3. Motivo de suspensión por fármaco.....	20
TABLA 4. Efectos adversos por fármaco.....	21
GRÁFICO 1. Frecuencia de visitas al servicio de reumatología para control.	18
GRÁFICO 2. Manifestaciones extraarticulares.....	18
GRÁFICO 3. Frecuencia de fármacos utilizados.....	19
GRÁFICO 4. Respuesta clínica al tratamiento con metotrexato.....	21
GRÁFICO 5. Frecuencia de actividad de la enfermedad según el CDAI en pacientes diagnosticados en el 2016 utilizando metotrexato.....	22
GRÁFICO 6. Sobrevida del metotrexato.....	23
GRÁFICO 7. Sobrevida de los corticoides.....	24

RESUMEN

Introducción: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria que involucra principalmente las articulaciones sinoviales. En nuestro medio sanitario, es considerada una de las enfermedades reumatológicas inflamatorias más prevalentes, afectando mayoritariamente a las mujeres entre 50-75 años.

Objetivo: Determinar las características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016 con un seguimiento a 3 años.

Diseño: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo.

Materiales y métodos: De los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el año 2016, se seleccionó una muestra de 35 pacientes y se hizo un seguimiento de estos por 3 años. Como grupo control se realizó el mismo seguimiento a otros 35 pacientes que ya tenían diagnóstico de AR previo a la primera consulta del 2016.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, donde 68 fueron de sexo femenino (97,1%). La edad promedio fue de 56 años. El 54,28% de los pacientes no presentó manifestaciones extraarticulares. El 95% usaron metotrexato, biológicos usaron un 37,14 %.

Conclusiones: El sexo más prevalente en la AR fue el femenino. La mayoría de los pacientes no presentaron manifestaciones. El fármaco más utilizado fue el metotrexato. La presencia de efectos adversos y la ineficacia fueron los principales motivos de suspensión.

Palabras Claves: *Artritis Reumatoide, agentes antirreumáticos, terapia biológica, efectos adversos, sobrevida farmacológica, seguimiento.*

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic and systemic inflammatory disease that mainly involves synovial joints. In our population, it is considered one of the most prevalent inflammatory rheumatic diseases, affecting mainly women between 50-75 years.

Objective: To determine the clinical-therapeutic characteristics of the Cohort of Rheumatoid Arthritis of Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2016 with a follow-up of 3 years.

Design: An observational, longitudinal retrospective study was carried out.

Materials and methods: From the population of patients diagnosed with rheumatoid arthritis in 2016, a sample of 35 patients was selected and followed up for 3 years. A control group, with 35 patients who already had a diagnosis of RA prior to the first consultation in 2016, was also followed up.

Results: 70 patients were included, 68 were female (97.1%). The average age was 56 years. 54,28% of the patients did not present extra articular manifestations. 95% used methotrexate. Biologics were used in 37.14%.

Conclusions: The most prevalent gender in RA was female. Most of the patients did not present manifestations. The most commonly used drug was methotrexate. The presence of side effects and inefficiency were the main reasons for suspension.

Key words: *Rheumatoid arthritis, antirheumatic agents, biological therapy, side effects, pharmacological survival, follow up*

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica de tipo inflamatoria que involucra principalmente las articulaciones sinoviales. Debido a su gran complejidad en cuanto a su desarrollo, su etiología permanece aún desconocida, y es por tal motivo definida como una patología multifactorial (1-3). Su prevalencia a nivel mundial es del 0,2% al 5%, con variaciones dependiendo de la población en estudio (4). En nuestro medio hospitalario, es considerada una de las enfermedades reumatológicas más prevalentes, afectando mayoritariamente a las mujeres entre 50-75 años (5).

Siendo la AR una enfermedad de carácter agresivo y progresivo, requiere de un diagnóstico y tratamiento precoz con el objetivo de limitar su progresión, llegando así a un estado de remisión (6, 7). De no ser tratada a tiempo, la AR repercute notablemente en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Debido a lo expuesto, es imprescindible lograr una correcta adherencia al tratamiento mediante el uso de estrategias terapéuticas efectivas, que limiten los efectos adversos propios de los fármacos y un seguimiento periódico del paciente mediante consultas regulares.

En el Ecuador existen guías y protocolos sobre la enfermedad, y las estrategias terapéuticas se encuentran ya bien establecidas. Sin embargo, no existe una caracterización a mediano-largo plazo de la cohorte del hospital Teodoro Maldonado Carbo y se desconoce la sobrevida de los fármacos que son utilizados, así como su motivo de discontinuación. Por esta razón, se realizó un estudio longitudinal con seguimiento durante 3 años en pacientes con diagnóstico de AR con el fin de establecer las características clínico-terapéuticas, compararlas con cohortes existentes, conocer posibles áreas de mejora y poder así intervenir de manera más oportuna y eficaz.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad crónica, sistémica de tipo inflamatoria que involucra principalmente las articulaciones sinoviales y que limita la actividad funcional, llegando a ser muy incapacitante y repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes. Debido a su gran complejidad en cuanto a su desarrollo, su etiología permanece aún desconocida, y es por tal que se la define como una patología multifactorial (1-3). Existen varios factores de riesgo asociados a la actividad extraarticular y sistémica de esta enfermedad tales como: presencia de factor reumatoide (FR) o anticuerpos antinucleares (ANA), alelos (HLA)-DRB1 (o “epítipo compartido”), edad, discapacidad temprana y el hábito de fumar. El compromiso extraarticular es un marcador de la gravedad de la enfermedad y se asocia con una mayor tasa de morbimortalidad (8).

Aunque no se dispone de datos estadísticos a nivel nacional, en la ciudad de Cuenca se reportó una prevalencia de AR de 0,8%, con mayor prevalencia del sexo femenino (9). Adicionalmente, esta enfermedad es considerada una de las más prevalentes dentro de las enfermedades reumatológicas inflamatorias en nuestro medio hospitalario (10).

1.1 Criterios de Clasificación

Los criterios de clasificación de la AR del año 2010, aprobados por la ACR (American College of Rheumatology) y EULAR (European League Against Rheumatism), se enfocan en características que aparecen en etapas tempranas asociadas a enfermedad persistente y/o erosiva, en comparación con la antigua clasificación de 1987 que carecía de sensibilidad en etapas iniciales de la enfermedad (11).

La actual clasificación se basa en la presencia confirmada de sinovitis en al menos una articulación con ausencia de otro factor que pueda explicarla y cumplir con un puntaje total de 6 o más en los siguientes cuatro criterios: número y lugar de articulaciones afectadas, alteraciones serológicas, reactantes de fase aguda y duración de los síntomas (11).

1.2 Manifestaciones Clínicas

La AR se caracteriza por un compromiso poliarticular, gradual y simétrico que usualmente progresa de la periferia hacia las articulaciones proximales y que lleva a discapacidad funcional y deformidades óseas en ausencia de control terapéutico.

Los principales síntomas son dolor, rigidez matutina que dura más de 30 minutos y tumefacción de las articulaciones pequeñas, como las metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (IFP) de los dedos, interfalángicas de los pulgares, muñeca y metatarsfalángicas de los pies, con afección de grandes articulaciones en fases posteriores como rodillas, tobillos, hombros, cadera y codos (12).

El compromiso extraarticular ocurre en aproximadamente el 40 % de los pacientes con AR en algún momento durante el curso de su enfermedad. Es casi exclusivo de aquellos seropositivos para factor reumatoide y para el (HLA)-DRB1 (“epítipo compartido”) y puede preceder el inicio de la poliartritis por muchos meses (8). Se ha demostrado que el compromiso extraarticular es un marcador de gravedad de la enfermedad, así como también un indicador de morbilidad prematura (13). Algunas de los síntomas constitucionales incluyen malestar general, síndrome del túnel carpiano bilateral, pérdida de peso, depresión y fatiga. Los nódulos subcutáneos aparecen en el 20-35% de los pacientes y se encuentran fuertemente asociados al factor reumatoide (>95%). Otras manifestaciones sistémicas incluyen el síndrome de Sjögren secundario (30% de los pacientes), inflamación ocular (epiescleritis y escleritis), fibrosis pulmonar

intersticial, derrame pleural, pericarditis, síndrome de Felty y vasculitis de pequeños y medianos vasos (12).

1.3 Índices de actividad

Existen múltiples herramientas para la monitorización de la actividad de la enfermedad que le facilitan al médico reumatólogo la aplicación de las recomendaciones terapéuticas actuales. El CDAI (Clinical Disease Activity Index), evalúa distintas variables como el número de articulaciones inflamadas (0-28), el número de articulaciones dolorosas (0-28), la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad (0-10) y la evaluación global del paciente (0-10). El puntaje está dado por una suma numérica de los puntajes de sus componentes, estableciendo si la enfermedad se encuentra en un estado de remisión (≤ 2.8), mínima ($> 2.8-10.00$), moderada ($> 10.00-22.0$) o alta actividad (> 22.0). Su determinación no necesita valores de reactantes de fase aguda, pero si de un correcto conteo de las articulaciones, con el fin de garantizar su veracidad (14). Se ha demostrado la superioridad de los criterios de remisión de CDAI en comparación con otros índices de actividad como el DAS 28-CRP, en el que los pacientes demostraron tener mayor actividad residual de la enfermedad (15), dando valores sobreestimados (16).

CAPÍTULO II: TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de AR tiene como objetivo lograr una remisión clínica persistente de la enfermedad, o al menos conseguir una baja actividad inflamatoria de esta. Existe una ventana de oportunidad, los primeros tres meses posteriores al inicio de la sintomatología que, con una adecuada intervención, sería posible modificar el curso de la enfermedad, consiguiendo aminorar el daño articular y las posibles complicaciones. De hecho, mientras más rápido se instaure el tratamiento de AR, mejor será la respuesta y el pronóstico del paciente. Actualmente la terapéutica de la AR se basa principalmente en el uso de FARME convencionales y biológicos, aunque los glucocorticoides también son recomendados por las guías actuales como parte de la terapéutica inicial (1).

La eficacia del uso de glucocorticoides (GC) ha sido muy bien demostrada y se consideran un componente fundamental en el tratamiento de la AR dado su acción antiinflamatoria y como fármacos modificadores de la enfermedad (1). Se ha establecido que el uso de bajas dosis de GC (prednisona 7.5 mg/día) debe ser considerado como parte de la estrategia terapéutica inicial, en combinación con 1 o más FARME sintéticos, durante los primeros 6 meses y luego ir ajustando dosis conforme la respuesta del paciente al tratamiento hasta lograr su retirada definitiva (1, 2). No está recomendado el reemplazo del tratamiento FARME con corticoides en monoterapia. Por el contrario, se utilizan como terapia puente hasta que estos alcancen los niveles terapéuticos adecuados (10). Según las recomendaciones EULAR 2016, cuando los GC son utilizados en la AR de reciente comienzo, tienen la capacidad de ser eficaces clínicamente y reducir la progresión radiológica de la enfermedad al ser usados por dos años de forma ininterrumpida; además se obtiene una mayor tasa de remisión y niveles más bajos en los índices de actividad de la enfermedad (10,14). Sin embargo, si son utilizados luego de 2 años de evolución, su eficacia se reduce a únicamente mejoría de signos y síntomas (2, 17). Por otro lado, si la dosis de GC no puede ser disminuida durante la ventana de tiempo permitida, debe considerarse el FARME utilizado como un fracaso terapéutico (18). El uso de infiltraciones de GC está indicado en caso de persistir sinovitis en pocas articulaciones a pesar

del tratamiento FARME, para lo cual se recomienda el uso de agentes de acción prolongada y no más de 3 a 4 infiltraciones anuales (10). A pesar de la efectividad del uso de GC, hay que tomar en cuenta las complicaciones propias de los mismos, pues a pesar de los efectos adversos que pueden presentar los pacientes, el uso crónico de prednisona es inevitable (2).

En la actualización del 2016 de las guías EULAR para el manejo de la AR, se establecen nuevas recomendaciones sobre el uso de FARME (18). En ella se recomienda que debe iniciarse el tratamiento con FARME sintéticos, especialmente metotrexato (MTX), en cuanto se realice el diagnóstico de la enfermedad, puesto que existe una “ventana de oportunidad” y para aumentar las posibilidades de una remisión libre de tratamiento (19). El objetivo terapéutico es obtener un estado de remisión clínica, que se alcanza en un 20-35% de los pacientes aproximadamente y es definido por diversos criterios como los del DAS-28 o ACR/EULAR, o un grado de baja actividad inflamatoria de manera persistente pese a que esta implica un peor desenlace a largo plazo (16).

El MTX es considerado el “fármaco de inicio” para el tratamiento de la AR y se recomienda su inclusión en el esquema inicial ya sea como monoterapia, terapia combinada con otros FARME sintéticos o con un agente biológico. Su beneficio ha sido demostrado ampliamente en diversos estudios que muestran su impacto en el estado de remisión o baja actividad y el daño estructural. La dosis óptima del MTX va de 15 mg a 25 mg, de administración semanal por vía oral o parenteral (2), siendo esta última de mayor biodisponibilidad que la primera (10). En términos generales, es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en aquellos con enfermedades concomitantes que lo contraindican, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FARME sintéticos como leflunomida (LFN) o sulfasalazina (SSZ) (10). El primero, a dosis de 20 mg diarios en monoterapia, es el más utilizado en caso de intolerancia o contraindicación al MTX. El segundo, a dosis de 2 a 3 g al día, tiene la ventaja de ser seguro durante el embarazo. El uso de cloroquina e hidroxiclороquina como monoterapia no se recomienda actualmente y se limita a la terapia combinada con SSZ y MTX (17, 18).

En caso de que no se alcance el objetivo terapéutico con MTX luego de 3 meses de tratamiento, el uso de otros FARME sintéticos está indicado, ya sea en monoterapia (LFN o SSZ) o en terapia combinada (MTX + hidroxicloroquina + SSZ). El uso de LFN está indicado en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves, con vigilancia de toxicidad hepática y gastrointestinal. Por otro lado, se recomienda el uso de SSZ en periodos de alta actividad de la enfermedad y factores de mal pronóstico. La terapia combinada de MTX + Hidroxicloroquina + SSZ ha demostrado ser la más eficaz, con reducción de los signos y síntomas y progresión radiológica (10).

Dentro de los FARME sintéticos dirigidos, el tofacitinib es el agente más representativo. Es un inhibidor selectivo de las janus quinasas 1 y 3, que ha demostrado su eficacia en la reducción clínica y radiológica en pacientes con AR activa moderada a severa con mala respuesta al MTX. Puede ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada con otro FARME o biológico. Su uso es útil en pacientes con hemoglobina menor a 9 g/dl, recuento de neutrófilos menor a 1000 mm³, o con insuficiencia hepática o renal (10). Entre los efectos adversos más comunes destacan la hipercolesterolemia, infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (6).

El uso de agentes biológicos está indicado en pacientes con factores de mal pronóstico o en aquellos en los que es previsible la aparición de efectos secundarios o mala adherencia con otros FARME sintéticos (2, 17). Además, están indicados en falla al tratamiento con MTX por 3 a 6 meses o por intolerancia al mismo (10). Se recomienda su uso junto con MTX, en especial los anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) de quienes se tiene mayor experiencia clínica, por la disminución de anticuerpos neutralizantes del fármaco (6). Sin embargo, debido a la escasez de estudios comparativos entre un agente biológico y otro, no se dispone de recomendaciones de inicio con un fármaco determinado. Por lo tanto, la elección de otros agentes (abatacept, rituximab o tocilizumab) depende además de diversos factores como preferencias del paciente, costo, vía de administración, comorbilidades, entre otros (20). En caso de fracaso a un primer FARME biológico luego de 6 meses de uso o

por toxicidad, este debe ser cambiado por otro biológico, que puede ser del mismo grupo farmacológico, como otro anti-TNF, o con un mecanismo de acción diferente como el rituximab (1). Este último es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-linfocitos B CD20, indicado en caso de mala respuesta o intolerancia a un FARME más un anti-TNF y cuya respuesta es superior en pacientes con FR y/o anti CCP positivo (10).

Una vez alcanzado el estado de remisión o de baja actividad, si la AR es establecida, las tasas de recidiva son superiores con la suspensión del tratamiento biológico con agentes anti-TNF, en comparación con la retirada de este en la AR de reciente inicio. Por lo tanto, no se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin una reducción previa de la dosis, sobre todo si trata de un esquema combinado con FARME sintéticos (2, 18). Algunos de los factores que predisponen al reinicio del tratamiento anti-TNF son el tabaquismo activo, la presencia del “HLA DR con el epítipo compartido”, duración del tratamiento biológico >18 meses y la terapia combinada (20). Además, la duración prolongada de la sintomatología se asocia a una mayor probabilidad de estado de remisión que requiera del uso de FARME (21).

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar las características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016 en un seguimiento a 3 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar las características sociodemográficas de la población de estudio.
2. Establecer la frecuencia de uso de los fármacos empleados en el tratamiento.
3. Recoger los efectos adversos de los tratamientos empleados.
4. Evaluar la eficacia del tratamiento con metotrexato.
5. Determinar la sobrevida del metotrexato y corticoides en la AR.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Observacional

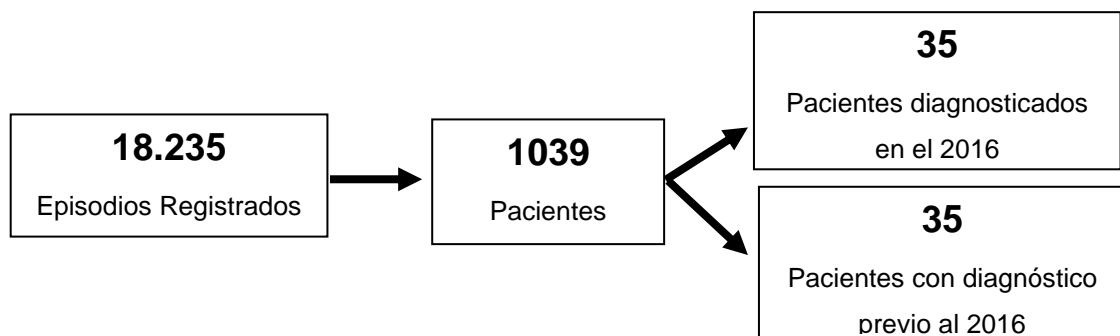
DISEÑO

Estudio longitudinal, retrospectivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se calculó una muestra mediante el Análisis de la Supervivencia (Prueba del Log-rank) a través del programa Calculadora de Tamaño muestral GRANMO (Versión 7.12 Abril 2012) de la siguiente manera: aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste unilateral, se precisarían 35 pacientes en el grupo de estudio y 35 controles, asumiendo que la tasa de suspensiones de tratamiento a los tiempos 24, 30 y 36 meses entre los controles será de 0, 0.1 y 0.25 mientras que en el grupo de estudio sería de 0.00, 0.32 y 0.50 respectivamente. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que acudieron a sus citas en la consulta externa en el área de Reumatología del HTMC, con diagnóstico de artritis reumatoide en el año 2016, se seleccionó una muestra de 35 pacientes y se hizo un seguimiento de estos por 3 años. Además, se seleccionaron 35 pacientes como control, que ya tenían diagnóstico de AR previo a la primera consulta del 2016, efectuando un seguimiento de ellos a 3 años.



OBTENCIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó al departamento de Docencia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, previa autorización de la Jefatura de Reumatología, las historias clínicas registradas en el sistema AS400 del HTMC con los códigos CIE10: M05, M053, M058, M059, M06, M060 que acudieron a consulta externa de reumatología en el año 2016.

Los datos fueron obtenidos por medio de la revisión de las historias clínicas que se encuentran en el repositorio del HTMC y en el archivo informático.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de Artritis Reumatoide de 2010.
- Pacientes que asistieron al menos 3 veces por año a la consulta externa de Reumatología del HTMC.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide con códigos CIE 10 (M05, M053, M058, M059, M06, M060).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que durante el seguimiento cambie el diagnóstico de AR por otra patología.
- Pacientes catalogados con AR seronegativa.
- Pacientes que fallecieron durante el seguimiento.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La gestión informática de la tabulación de datos se realizó mediante una hoja de cálculo en Microsoft Excel 2013. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa IBM SPSS Statistics Version 23, utilizando los datos pertinentes para el procesamiento de la información, incluyendo medidas de tendencia central, frecuencia, porcentaje, prueba T de Student y Chi

cuadrado, y curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia farmacológica.

VARIABLES DEL ESTUDIO

TABLA 1. Variables del estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN
Artritis Reumatoide	Paciente diagnosticado con AR según el CIE 10 registrado en las historias clínicas.	Categórica nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Edad	Número de años cumplidos	Numérica Discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Unidad
Sexo	Distinción entre hombres y mujeres según caracteres sexuales al nacimiento.	Categórica Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Número de controles	Número de citas con el reumatólogo al año para seguimiento de enfermedad	Numérica discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Unidad
Manifestaciones Extraarticulares	Alteración estructural, signos o síntomas presentes en un sitio diferente a una articulación como consecuencia de la enfermedad de base.	Categórica nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome seco • Nódulos reumatoideos • Quiste de Baker • Intersticiopatía pulmonar • Pericarditis reumática
Factor Reumatoide	Globulina anormal presente en el suero de las personas que padecen AR.	Categórica ordinal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • 0: Negativo • 1: Positivo débil • 2: Positivo fuerte

Anticuerpos anti citrulina	Autoanticuerpos presentes en la sangre de pacientes con AR.	Categórica ordinal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • 0: Negativo • 1: Positivo débil • 2: Positivo fuerte
ANA	Autoanticuerpos cuya concentración está significativamente elevada en enfermedades autoinmunes.	Categórica nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • 0: Negativo • 1: Positivo
Fármacos	Medicamentos utilizados para el tratamiento de AR	Categórica nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Prednisona • Cloroquina • Sulfasalazina • Rituximab • Infliximab • Etanercept • Tocilizumab • Adalimumab
Efecto Adverso	Respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento.	Categórica nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Hepático • Hematológico • Pulmonar • Dermatológico
Eficacia Terapéutica	Capacidad de la estrategia terapéutica empleada de disminuir el puntaje del índice de medida de la actividad de la enfermedad (CDAI)	Categórica ordinal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión: $\leq 2,8$ • Actividad baja: ≤ 10 • Actividad moderada ≤ 22 • Actividad alta >22
Diagnóstico de AR	Criterios aplicados a pacientes con signos objetivos de sinovitis	Categórica ordinal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • $<6/10$: no diagnóstico de Artritis Reumatoide

	<p>en al menos una articulación y que no tienen una mejor alternativa que explique la sinovitis</p>		<ul style="list-style-type: none"> • >6/10: diagnóstico de Artritis Reumatoide
--	---	--	--

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por la Comisión Científica de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, así como por el Departamento de Investigación del hospital Teodoro Maldonado Carbo. Se preservó la confidencialidad de los pacientes asignándoles un código de identificación único a cada uno. No se trabajó de forma directa con los pacientes por lo que no fue necesario la implementación de consentimientos informados.

RESULTADOS

En cuanto a la frecuencia de las siguientes variables el número de orden fue el siguiente: grupo con diagnóstico en el 2016, grupo con diagnóstico realizado en un año distinto al 2016 y el total de la población. De esta manera, la edad media por grupo fue de 57,22, 56,22 y 56,72 años respectivamente. El sexo femenino fue de 97,14% en los tres grupos. El tiempo de seguimiento fue de 29,14 meses, 30,37 meses y 29,75 meses. El uso previo de corticoides fue del 48,67%, 100% y 74,28%. Por otro lado, el uso de FARME previo fue de 22,85%, 100% y 61,42% (**Tabla 2**).

Las manifestaciones extraarticulares estuvieron presentes en el 37,14%, 42,28% y 45,71% de los pacientes respectivamente. En cuanto a la serología, el factor reumatoide fue positivo fuerte en el 60%, 62,85% y 61,42%. Así mismo, el factor reumatoide fue positivo débil en el 37,14% en los tres casos. Finalmente, este fue negativo en el 2,85%, 0% y 1,42%. Con respecto al anticuerpo anti citrulina, este fue positivo fuerte en el 88,57% en los tres grupos y positivo débil en el 5,71%, 8,57% y 7,14% de los pacientes. Por último, fue negativo en el 5,71%, 2,85% y 4,28%. El ANA fue positivo en el 11,42%, 22,85% y 17,14%. A su vez el 88,57%, 77,14% y 82,85% reportaron ANA negativo. El promedio de CDAI fue de 10,84, 9,59 y 10,22 respectivamente. Por otro lado, el promedio de PCR fue de 6,05%, 4,98% y 5,52%. Finalmente, la dosis promedio total de prednisona fue de 5,62 mg/d, 5,09 mg/d y 5,41 mg/d (**Tabla 2**).

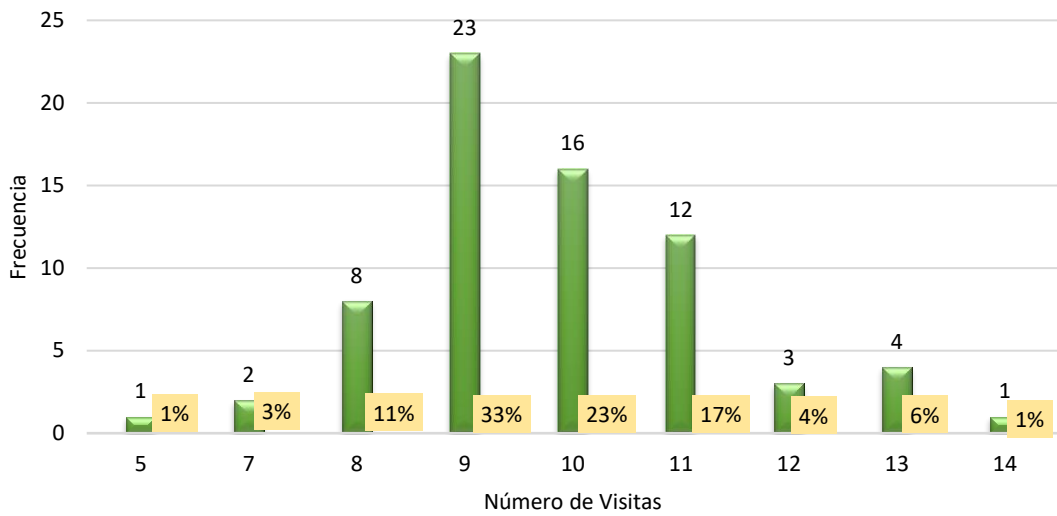
Se aplicaron las fórmulas de T de Student y Chi², de acuerdo con el tipo de variables, para comparar la diferencia entre medias. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las variables planteadas.

TABLA 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes según año de diagnóstico

<i>Variable</i>	2016	Antes de 2016	Total
<i>Edad (años)</i>	57,22	56,22	56,72
<i>Sexo femenino</i>	34/35 (97,14%)	34/35 (97,14%)	68/70 (97,14%)
<i>Tiempo de Seguimiento (meses)</i>	29,14	30,37	29,75
<i>Uso previo de corticoides</i>	17/35 (48,67%)	35/35 (100%)	52/70 (74,28%)
<i>Uso previo de FARME</i>	8/35 (22,85%)	35/35 (100%)	43/70 (61,42%)
<i>Presencia de Manifestaciones Extraarticulares</i>	13/35 (37,14%)	19/35 (42,28%)	32/70 (45,71%)
<i>Serología (%)</i>			
<i>Factor Reumatoide</i>			
<i>Positivo Fuerte</i>	21/35 (60%)	22/35 (62,85%)	43/70 (61,42%)
<i>Positivo Débil</i>	13/35 (37,14%)	13/35 (37,14%)	26/70 (37,14%)
<i>Negativo</i>	1/35 (2,85%)	0/35 (0%)	1/70 (1,42%)
<i>Anticuerpos anti citrulina</i>			
<i>Positivo Fuerte</i>	31/35 (88,57%)	31/35 (88,57%)	62/70 (88,57%)
<i>Positivo Débil</i>	2/35 (5,71%)	3/35 (8,57%)	5/70 (7,14%)
<i>Negativo</i>	2/35 (5,71%)	1/35 (2,85%)	3/70 (4,28%)
<i>ANA</i>			
<i>Positivo</i>	4/35 (11,42%)	8/35 (22,85%)	12/70 (17,14%)
<i>Negativo</i>	31/35 (88,57%)	27/35 (77,14%)	58/70 (82,85%)
<i>Promedio CDAI</i>	10,84	9,59	10,22
<i>Promedio PCR</i>	6,05	4,98	5,52
<i>Dosis promedio prednisona (mg/d)</i>	5,62	5,09	5,41

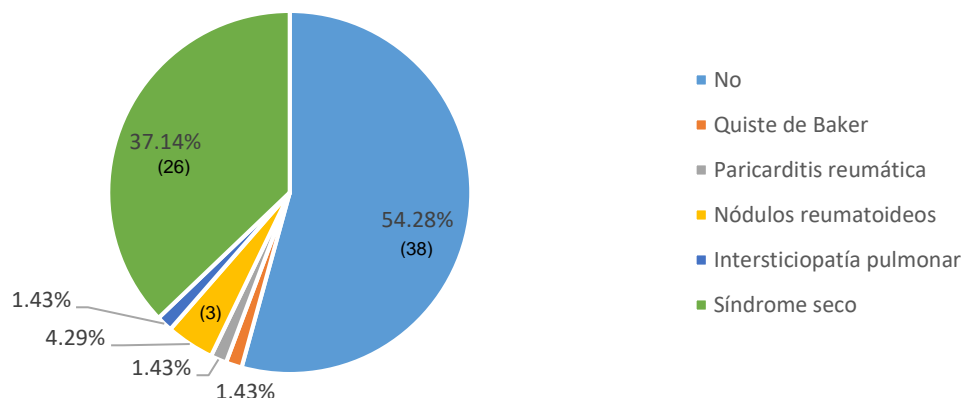
En cuanto al número de visitas que tuvieron los pacientes al servicio de Reumatología durante los 3 años de seguimiento, se obtuvo que: 1 paciente (1%) tuvo 5 visitas, 2 (3%) 7 visitas, 8 pacientes (11%) tuvieron 11 visitas, 23 (33%) de la población tuvo 9 controles, seguido de 16 pacientes (23%) que tuvieron 10 controles. Doce (17%) tuvieron 11 visitas, 3 (4%) tuvieron 12 visitas, 4 (6%) 13 visitas. Finalmente 1 paciente (1%) tuvo 14 visitas (**Gráfico 1**).

GRÁFICO 1. Frecuencia de visitas al servicio de Reumatología para control.

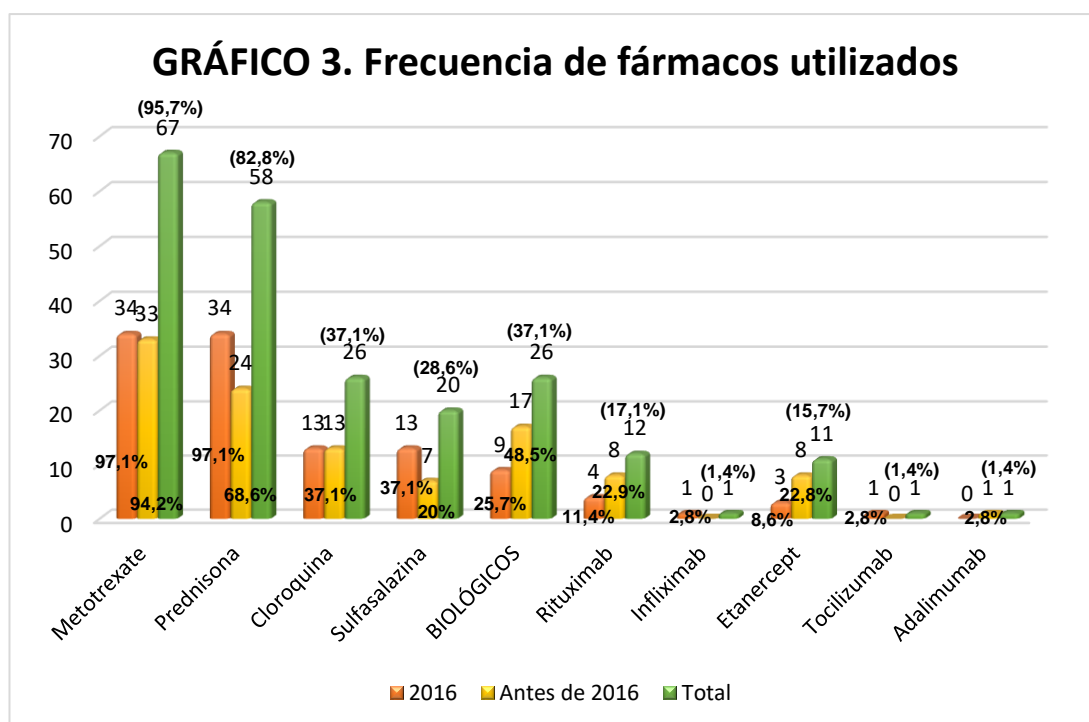


El 54,28% (38 pacientes) de la población estudiada no presentó manifestaciones extraarticulares durante los 3 años de seguimiento. El síndrome seco se presentó en 26 pacientes (37,14%), nódulos reumatoideos en 3 (4,29%) y el quiste de Baker, pericarditis reumática e intersticiopatía pulmonar sólo se presentó en 1 paciente (1,43%) cada uno (**Gráfico 2**).

GRÁFICO 2. Manifestaciones extraarticulares



En cuanto a la frecuencia de los fármacos utilizados en el estudio, el número de orden fue el siguiente: grupo con diagnóstico en el 2016, grupo con diagnóstico realizado en un año distinto al 2016 y el total de la población. Por lo tanto, el MTX fue usado en 34 (97,1%), 33 (94,2%) y 67 (95,7%) pacientes. En cuanto a la prednisona, 34 (97,1%), 24 (68,6%) y 58 (82,8%) pacientes respectivamente. La cloroquina se usó en 13 (37,1%), 13 (37,1%) y 26 (37,1%) individuos. Así mismo, la sulfasalazina fue prescrita a 13 (37,1%), 7 (20%) y 20 (28,6%) pacientes. Con respecto al rituximab, se usó en 4 (11,4%), 8 (22,9%) y 12 (17,1%) pacientes. El infliximab y el tocilizumab fue usado en 1 paciente (2,8%), ninguno y 1 paciente (1,4%) respectivamente. El etanercept se empleó en 3 (8,6%), 8 (22,8%) y 11 (15,7%). Finalmente, el adalimumab fue usado en ningún paciente, 1 (2,8%) y 1 (1,4%) paciente. En total, 26 (37,14%) pacientes usaron tratamiento biológico durante el tiempo de seguimiento, 9 (25,7%) en el 2016 y 17 (48,5%) antes del 2016. **(Gráfico 3).**



Los motivos de suspensión de los fármacos utilizados se clasificaron en tres grupos: no descrito, efecto adverso y no eficacia. De esta manera, 10 pacientes suspendieron el metotrexato, de los cuales el 80% fue por efectos adversos. La prednisona fue suspendida en 31 pacientes. Sin embargo, no

fue registrado el motivo en ningún paciente. La causa de suspensión de la cloroquina (12 pacientes) no fue descrito en 7 pacientes (58,33%) y 5 (41,66%) reportaron efectos adversos. Por otro lado, la sulfasalazina fue interrumpida en 3 pacientes, de los cuales 2 (66,6%) no tuvieron descrito el motivo y 1 (33,3%) reportó efecto adverso. Con respecto al rituximab, 1 (33,3%) de los 3 pacientes que lo suspendieron reportó no eficacia. Finalmente, de los 6 pacientes que suprimieron el uso de etanercept, 5 (83,33%) fue por no eficacia (**Tabla 3**).

TABLA 3. Motivo de suspensión por fármaco

<i>Motivo de suspensión</i>	MTX (10)	GC (31)	CLQ (12)	SSZ (3)	RTX (3)	ETN (6)
<i>No descrito</i>	2 (20%)	31 (100%)	7 (58,33%)	2 (66,6%)	2 (66,6%)	1 (16,66%)
<i>Efecto adverso</i>	8 (80%)	0 (0%)	5 (41,66%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>No eficacia</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	5 (83,33%)

MTX: metotrexato. GC: glucocorticoides. CLQ: cloroquina. SSZ: sulfasalazina. RTX: rituximab. ETN: etanercept

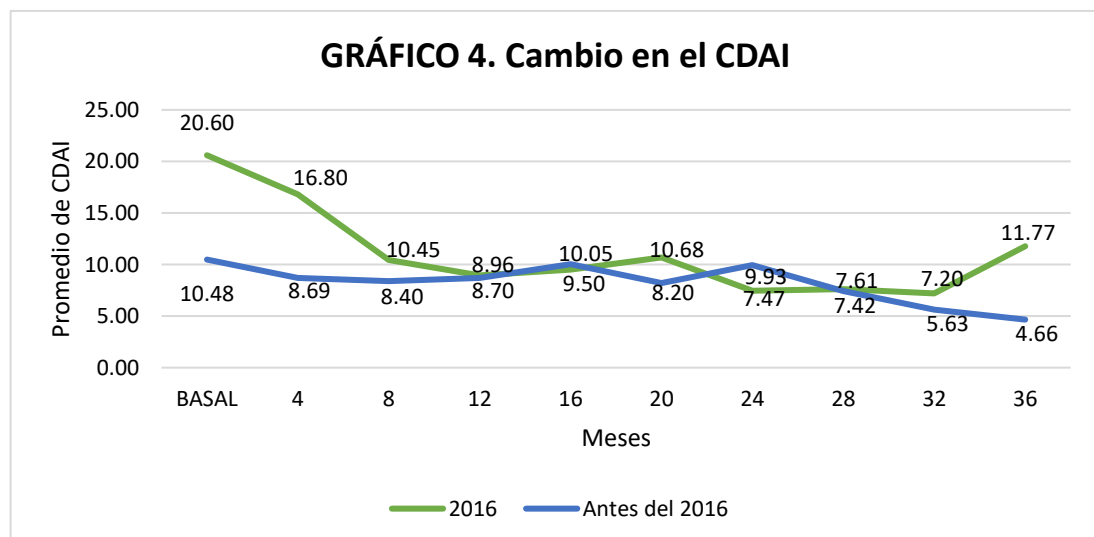
Dentro de los fármacos empleados durante el tiempo de seguimiento solo el metotrexato, la cloroquina y la sulfasalazina reportaron como parte de los motivos de suspensión la presencia de algún efecto adverso. Estos se clasificaron de acuerdo con los aparatos afectados. Con respecto al metotrexato a nivel gastrointestinal, la intolerancia oral se reportó en 3 (37,5%) de los sujetos, al igual que en el perfil hepático donde la transaminasemia se evidenció en 3 pacientes (37,5%). A nivel hematológico, 1 paciente desarrolló anemia (12,5%), así mismo a nivel pulmonar, 1 paciente (12,5%) desarrolló patología pulmonar intersticial. En cuanto a manifestaciones dermatológicas, la reacción local a la aplicación del fármaco se reportó en 4 pacientes (50%). Los efectos adversos reportados con el uso de cloroquina fueron, a nivel gastrointestinal, intolerancia oral en 2 pacientes (40%) y diarrea en 1 (20%). Por otro lado, 2 pacientes (40%) presentaron hiperpigmentación cutánea. Finalmente, con el uso de sulfasalazina 1 paciente (33,3%) reportó intolerancia oral (**Tabla 4**).

TABLA 4. Efectos adversos por fármaco

	MTX (8)	Cloroquina (5)	SSZ (1)
<i>Gastrointestinal</i>			
<i>Intolerancia oral</i>	3 (37,5%)*	2 (40%)	1 (100%)
<i>Diarrea</i>	-	1 (20%)	-
<i>Hepático</i>			
<i>Transaminasemia</i>	3 (37,5%)	-	-
<i>Hematológico</i>			
<i>Anemia</i>	1 (12,5%)	-	-
<i>Pulmonar</i>			
<i>Patología intersticial</i>	1 (12,5%)	-	-
<i>Dermatológica</i>			
<i>Hiperpigmentación cutánea</i>	-	2 (40%)	-
<i>Reacción local</i>	4 (50%)*	-	-

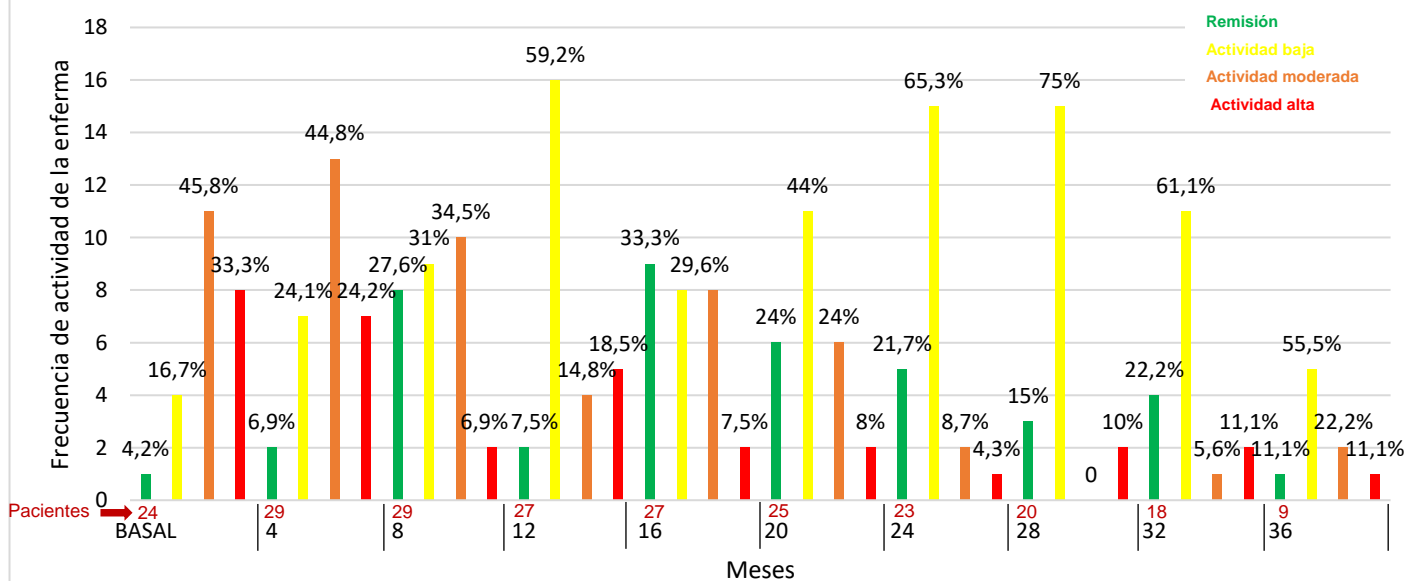
*Algunos efectos adversos se presentaron simultáneamente

La respuesta clínica al tratamiento con metotrexato fue medida calculando el promedio de CDAI cada 4 meses durante el tiempo de seguimiento. En los pacientes que fueron diagnosticados en el 2016, el CDAI basal fue de 20,60 mientras que en el otro grupo fue de 10,48. Siguiendo la curva se puede evidenciar que a los 12 meses de seguimiento los valores en ambos grupos se aproximan, siendo de 8,96 en los diagnosticados en el 2016 y de 8,70 en el otro grupo. Esta tendencia de proximidad de valores se mantiene a lo largo del tiempo para luego finalizar con un promedio de CDAI a los 36 meses de 11,77 en el primer grupo y de 4,66 en el segundo (**Gráfico 4**).



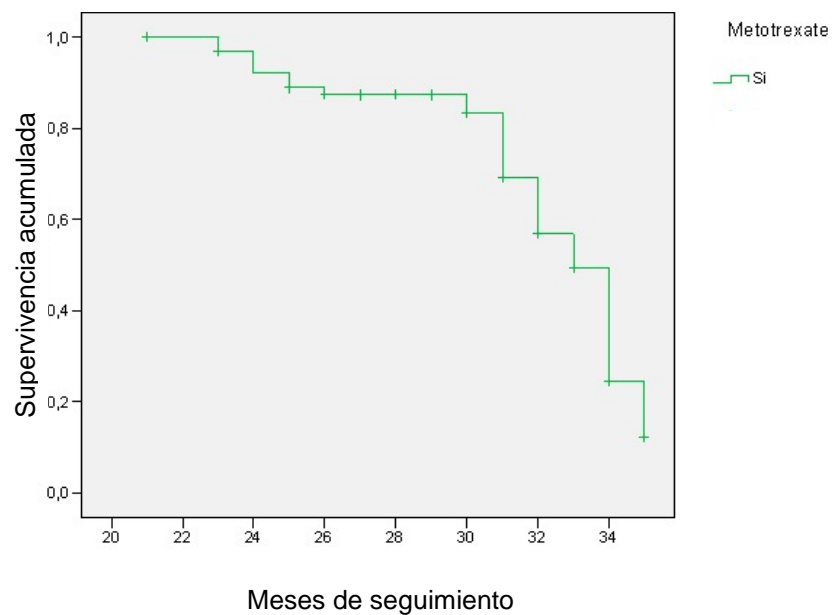
Para medir la eficacia terapéutica del MTX en los pacientes que fueron diagnosticados en el 2016, se estableció la actividad de la enfermedad cada 4 meses utilizando el promedio de CDAI y clasificándola así en: remisión, actividad baja, actividad moderada y actividad alta. Se mencionarán los resultados en el mismo orden. En la medición basal, donde se promedió con los 24 pacientes registrados, los resultados fueron de 1 (4,2%), 4 (16,7%), 11 (45,8%) y 8 pacientes (33,3%). A los 4 meses, con un total de 29 pacientes, fue de 2 (6,9%), 7(24,1%), 13 (44,8%) y 7 pacientes (24,2%). A los 8 meses, de 29 pacientes, se obtuvo 8 (27,6%), 9 (31%), 10 (34,5%) y 2 pacientes (6,9%). A los 12 meses de seguimiento, con un total de 27 pacientes, 2 (7,5%), 16 (59,2%), 4 (14,8%) y 5 pacientes (18,5%). A los 16 meses, de 27 pacientes, 9 (33,3%), 8 (29,6%), 8 (29,6%) y 2 pacientes (7,5%). A los 20 meses, con un total de 25 pacientes, 6 (24%), 11 (44%), 6 (24%) y 2 pacientes (8%). A los 24 meses, con un total de 23 pacientes, 5 (21,7%), 15 (65,3%), 2 (8,7%) y paciente (4,3%). A los 28 meses, con un total de 20 pacientes, 3 (15%), 15 (75%), 0 y 2 pacientes (10%). A los 32 meses, de 18 pacientes, 4 (22,2%), 11 (61,1%), 1 (5,6%), 2 pacientes (11,1%). Finalmente, a los 36 meses, de 9 pacientes, 1 (11,1%), 5 (55,5%), 2 (22,2%), 1 paciente (11,1%) **(Gráfico 5)**.

GRÁFICO 5. Frecuencia de actividad de la enfermedad según el CDAI usando metotrexato en pacientes diagnosticados en el 2016



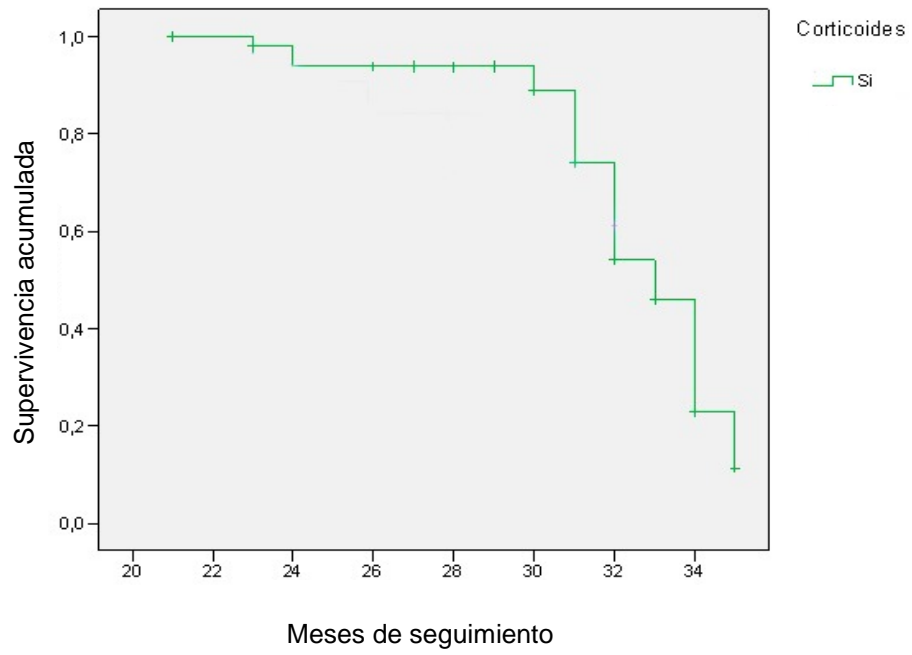
Con respecto a la sobrevida media del metotrexato, esta fue de 32 meses. A los 21 meses de seguimiento, el 100% de los pacientes lo usaban. A partir de los 23-26 meses el porcentaje de pacientes descendió progresivamente para luego llegar a 85% y mantenerse constante hasta los 30 meses. A los 34 meses el porcentaje disminuyó a 25% de los pacientes y finalmente, a los 35 meses el 10% aún estaban usando el fármaco **(Gráfico 6)**.

GRÁFICO 6. Sobrevida del metotrexato



Los corticoides tuvieron una sobrevida total de 35 meses. A los 21 meses, el 100% de los pacientes usaban metotrexato. A los 23 meses disminuyó su uso progresivamente y desde los 24 hasta los 30 meses se mantuvo en un 85% de los pacientes. A los 31 meses, 70% de los pacientes seguían con el fármaco; a los 33 meses, 50% de los individuos y finalmente a los 35 meses sólo el 10% se mantenía con los corticoides **(Gráfico 7)**.

GRÁFICO 7. Sobrevida de los corticoides



DISCUSIÓN

Las manifestaciones extraarticulares estuvieron presentes en el 45,71% de nuestra población. Esto es semejante a los datos observados en la cohorte de Minnesota, Estados Unidos (8) en donde el porcentaje fue de 46%. Por otra parte, la manifestación más común en dicha cohorte fueron los nódulos reumatoideos, seguidos de síndrome de Sjögren y fibrosis pulmonar. Asimismo, en nuestro estudio la manifestación más prevalente fue el síndrome seco seguido de nódulos reumatoideos. Es importante considerar que la diferencia de tiempo de seguimiento es muy significativa, pues en la cohorte mencionada fue de 30 años.

A diferencia de la cohorte latinoamericana incluida en el consenso GLADAR (22), en donde la actividad de la enfermedad fue medida a través del uso de DAS28 o HAQ por el 85% de los especialistas; en nuestro estudio la monitorización de la actividad de la enfermedad se la realizó en su totalidad utilizando el CDAI. Esto puede deberse a que el uso de este índice no requiere valores de laboratorio, lo cual implica mayor rapidez en su cálculo. Sin embargo, la ausencia de dicho puntaje entre citas de control fue evidente, lo cual se semeja a la práctica médica de los participantes en dicho consenso.

Los resultados obtenidos con respecto a la frecuencia de uso de FARME, al ser comparados con la cohorte GLADAR (3) revelan que el MTX fue el agente más usado (95,7% vs 60,6%) junto con la cloroquina (37,1% vs 19,6%), seguidos por la sulfasalazina (28,6% vs 7,1%). Sin embargo, la leflunomida y azatioprina son también fármacos ampliamente utilizados según esta cohorte latinoamericana, lo cual difiere de la nuestra. Podría ser que la ausencia de leflunomida en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador (23), o también las preferencias del paciente, sean la causa de su nula prescripción. Por otra parte, la frecuencia en el uso de corticoides fue mayor en nuestro estudio en comparación con esta cohorte (82,8% vs 64,1%), mas no existió diferencia

con respecto a la dosis promedio empleada, siendo baja en ambos casos (<10 mg).

El consenso GLADAR además afirma que los agentes biológicos son caros y poco asequibles, y una muy pequeña proporción de pacientes en Latinoamérica tiene acceso a ellos mediante seguros médicos privados o el sistema de salud nacional (22). Esto explicaría su escasa prescripción en nuestro estudio, en donde los biológicos solo fueron prescritos a un pequeño porcentaje de nuestra población. Por otra parte, en el estudio realizado por Brodzky et al (24), el cual incluye una cohorte húngara y de países de Europa central, los agentes biológicos anti-TNF más utilizados fueron el infliximab, adalimumab y etanercept. Esto guarda similitud con nuestro estudio en donde el agente anti-TNF más prevalente fue el etanercept (15,7 %). Suponemos el mayor uso de este agente por su presencia en el cuadro básico de medicamentos del MSP y su facilidad de administración, ya que el infliximab y adalimumab tienen una vía de administración parenteral. También es importante destacar que en el estudio publicado por González et al reportan que el anti-TNF más utilizado fue el tocilizumab (25), lo cual difiere con nuestros resultados, pues este fue prescrito a un solo paciente del total de nuestra población, podría ser por su ausencia en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador (23).

Existe un porcentaje significativo de ausencia del registro del motivo específico de suspensión de los fármacos. Sin embargo, dentro de los datos que sí fueron reportados, los efectos adversos constituyen la causa principal, como es el caso del MTX; esto es similar a datos descritos en otros estudios (26). Con respecto a los anti-TNF, existe una similitud en cuanto a su motivo de suspensión con la cohorte europea, en la que coincide la ineficacia como la causa más común (24).

La respuesta al tratamiento con MTX fue evaluada en ambos grupos de estudio por medio del CDAI. Se observó que el puntaje basal fue mayor en los pacientes diagnosticados en el año 2016 a diferencia del grupo con año de diagnóstico distinto, lo que refleja una mayor actividad de la enfermedad

inicial en el primer grupo. Esto podría explicarse por el hecho de que los pacientes del segundo grupo reportaron un mayor uso previo de FARME y corticoides.

Con respecto a la actividad de la enfermedad según el puntaje de CDAI de los pacientes con diagnóstico en el 2016 se observó una respuesta favorable al MTX. Estos resultados pueden compararse con los obtenidos en la cohorte asiática (27) en la que también se evidenció una respuesta favorable al tratamiento, pero en una menor cantidad de tiempo. A los 3 meses de seguimiento de dicho estudio se obtuvo un porcentaje mayor de pacientes en estado de remisión (46,2%) en comparación con el nuestro a los 4 meses (6,9%). Sin embargo, el porcentaje de pacientes en actividad leve fue mayor en nuestro estudio en el mismo periodo de tiempo (24,1% vs 13,8%). Por otro lado, hubo un mayor porcentaje de pacientes en actividad moderada y alta en nuestro estudio a los 4 meses (69% vs 40%). Estas diferencias podrían explicarse porque el número de pacientes por mes de seguimiento en nuestro estudio no fue constante debido a la ausencia de información de CDAI por cita, por la discontinuación del fármaco o por el inicio de terapia combinada con otros FARME. Todo esto podría dar resultados poco certeros con respecto al porcentaje de pacientes que se encontraban en las distintas categorías de la actividad de la enfermedad. Además, el uso conjunto de prednisona con MTX podría ser un factor confusor en el puntaje de CDAI obtenido, y no reflejar un índice de actividad a la respuesta únicamente del MTX. Es importante recalcar que el índice de actividad fue distinto entre ambos estudios, pues en la cohorte comparada se utilizó DAS28-PCR.

Con respecto a la sobrevida del MTX, se obtuvo una sobrevida media de 32 meses mientras que, en la cohorte de Viena, Austria fue de 28 meses (28). Asimismo, el motivo de discontinuación principal fue la presencia de efectos adversos, lo cual coincide con nuestro estudio. De igual manera, la persistencia del fármaco a lo largo del tiempo varía de una cohorte a otra. Así, en la cohorte de Reino Unido se obtuvo que, a los 5 años de seguimiento, 75% de la población estudiada mantuvo el uso de MTX (29). Por otro lado, en la cohorte japonesa el porcentaje de persistencia a los 6,3 años fue del 75% y 50% a los 20 años (26); mientras que en nuestra cohorte

la persistencia a los 3 años fue del 10% de la población. Sin embargo, hay que considerar que el número de pacientes varió entre cada medición, con una disminución considerable de individuos en el último punto de seguimiento, que fue a los 36 meses. De esta manera, podría ser que el porcentaje de persistencia reducido a los 36 meses no fue por discontinuación del fármaco sino mas bien por el escaso número de pacientes reportados hasta esa fecha.

Es importante recalcar que nuestro estudio posee una muestra mucho más pequeña en comparación a otros. Esto limitó la cantidad de pacientes que usaron terapia biológica durante el tiempo de seguimiento. Es por esta razón, que se limitó a obtener la sobrevida del MTX como FARME más utilizado y no se cuenta con este dato para los agentes biológicos.

La sobrevida media de la prednisona en este trabajo fue de 32 meses. Sin embargo, no existen estudios que midan la sobrevida de este fármaco de manera similar a la nuestra, puesto que suelen asociarla a la aparición de efectos adversos (30).

Como ya se ha mencionado anteriormente, una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue el tiempo de seguimiento en comparación con otras investigaciones que tienen un tiempo de duración considerablemente mayor al nuestro. Esto implica una población más pequeña, una menor cantidad de fármacos utilizados y un menor seguimiento de la evolución de la actividad de la enfermedad con respecto al uso de cada agente. Asimismo, la ausencia de información fue considerable, pues no se encontraba reportada en la base de datos del hospital.

Recomendamos que para estudios posteriores se utilice una cohorte de pacientes con diagnóstico reciente para de esa manera poder seguirlos en el tiempo desde el inicio de la enfermedad y evitar el factor confusor de terapias previas. Asimismo, se recomienda un período de seguimiento mayor. De igual manera, para facilitar la recolección de datos se recomienda la utilización de un formato estandarizado de registro de datos en cada cita con el fin de evitar la ausencia de información posiblemente relevante.

CONCLUSIONES

Con respecto a las características demográficas, se pudo determinar que la edad promedio de los pacientes fue de 56,72 años. Además, la frecuencia con la que se presenta la AR es mayor en el sexo femenino. El uso previo de corticoides y FARME fue más común en pacientes diagnosticados antes del 2016. Además, la mayoría de los pacientes tuvo serología positiva, excepto el ANA donde la mayor parte de la población tuvo valores negativos.

La frecuencia de visitas al servicio de Reumatología del hospital fue en su mayoría entre 9 a 10 controles en el período de seguimiento. En las manifestaciones extraarticulares, la mayoría de los pacientes no las presentaron. Entre las manifestadas, el síndrome seco tuvo mayor frecuencia, seguido de los nódulos reumatoideos; los menos prevalentes fueron quiste de Baker, intersticiopatía pulmonar y pericarditis reumática.

Dentro de las opciones terapéuticas utilizadas, los FARME constituyen la primera línea de tratamiento sumado a un corticoide (prednisona). El metotrexato fue el agente más utilizado, seguido de la cloroquina y sulfasalazina. Dentro de los fármacos biológicos, el más utilizado fue el rituximab; y dentro del grupo de los anti-TNF el más prevalente fue el etanercept.

El motivo de suspensión más común para el metotrexato, cloroquina y sulfasalazina fue la presencia de efectos adversos, mientras que la no eficacia fue la causa más común del rituximab y etanercept. Dentro de los efectos adversos reportados, la intolerancia oral fue el más común para el metotrexato, cloroquina y sulfasalazina.

La respuesta al MTX fue favorable en ambos grupos a lo largo del seguimiento con una disminución del CDAI inicial y, a partir del décimo segundo mes, una respuesta que se aproxima en ambos grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narváez J. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicina Clínica*. agosto de 2016;147(4):176-80.
2. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. enero de 2010;6(1):23-36.
3. Cardiel MH, Pons-Estel BA, Sacnun MP, Wojdyla D, Saurit V, Marcos JC, et al. Treatment of Early Rheumatoid Arthritis in a Multinational Inception Cohort of Latin American Patients: The GLADAR Experience. *Journal of Clinical Rheumatology*. octubre de 2012;18(7):327-35.
4. Muñetón G, Quintana G. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Revista Colombiana de Reumatología*. julio de 2015;22(3):145-7.
5. Felix Astudillo CE, Zurita Parodi FE. Prevalencia en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de artritis reumatoide y usos de tratamientos biológicos y no biológicos en el año 2016. [Internet]. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2017. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/9360>
6. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Medicina Clínica*. noviembre de 2014;143(10):461-6.
7. Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero-Beaumont G. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. *Revista Clínica Española*. mayo de 2012;212(5):244-54.
8. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(8):722-7.
9. Cabrera Pulla JP, Fajardo Morales PF, Sánchez León JS. Prevalencia y factores de riesgo de artritis reumatoide utilizando cuestionario COPCORD, en personas mayores de 18 años. Cuenca, Ecuador, 2014. [Internet]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2014. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22457/1/tesis.pdf>

10. Ministerio de Salud Pública. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2010;62(9):2569-81.
12. Stone J, Imboden J, Hellmann D. Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology [Internet]. 2013 [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.overdrive.com/search?q=AD0C2D1C-E2C0-4722-AD4B-D76EBA123511>
13. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(1):54-8.
14. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* mayo de 2012;64(5):640-7.
15. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* noviembre de 2018;21(11):1933-9.
16. Chandrashekara S, Priyanka BU. Remission in rheumatoid arthritis by different criteria does not converge over the inflammatory markers. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2013;16(3):291-6
17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(1):1-26.
18. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* junio de 2017;76(6):960-77.

19. Nies JAB van, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, Mil AHM van der H. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de mayo de 2014;73(5):861-70.
20. Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Hernández Cruz B, Medina Luezas J. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.^a ed. España: Elsevier España, S.L.; 2014. 223-247 p.
21. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de junio de 2010;69(6):987-94.
22. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol*. junio de 2009;15(4):203-10.
23. Ministerio de Salud Pública. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Novena edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2013.
24. Brodszky V, Bíró A, Szekanecz Z, Soós B, Baji P, Rencz F, et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 15 de febrero de 2017;9:139-47.
25. González-Fernández MÁ, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Farm Hosp*. 01 de 2019;43(1):24-30.
26. Yamada S, Takahashi Y, Mimori A, Yamashita H, Kaneko H. Current state of rheumatoid arthritis treatment: Kaplan-Meier survival analysis of patients in a database. *Clinical Rheumatology and Related Research*. 2017;29(3):173-81.
27. Liu S, Yang L, Zhang L, Zhang X, He Y. The short-term efficacy and safety of methotrexate plus low dose prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. diciembre de 2013;52(12):1018-22.

28. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de octubre de 2003;62(10):944-51.
29. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*. 1 de enero de 2005;44(1):61-6.
30. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *The American Journal of Medicine*. 1 de febrero de 1994;96(2):115-23.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **BASTIDAS GRANIZO LEONELA CAROLINA** con C.C: # **0924072168** Y **CASTILLO RODRÍGUEZ JOSELYN NATHALÍ** con C.C: # **0927018101** autor/es del trabajo de titulación: **Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 30 de abril de 2019

f.

Bastidas Granizo Leonela

CI:0924072168

f.

Castillo Rodríguez Joselyn

CI: 0927018101



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años.		
AUTOR(ES)	Bastidas Granizo, Leonela Carolina; Castillo Rodríguez Joselyn Nathalí		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Zúñiga Vera, Andrés Eduardo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	30 de abril de 2019	No. PÁGINAS:	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Reumatología, Artritis, Inmunología		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Artritis Reumatoide, agentes antirreumáticos, terapia biológica, efectos adversos, sobrevida farmacológica, seguimiento.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>Introducción: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria que involucra principalmente las articulaciones sinoviales. En nuestro medio sanitario, es considerada una de las enfermedades reumatológicas inflamatorias más prevalentes, afectando mayoritariamente a las mujeres entre 50-75 años. Objetivo: Determinar las características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016 con un seguimiento a 3 años. Diseño: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Materiales y métodos: De los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el año 2016, se seleccionó una muestra de 35 pacientes y se hizo un seguimiento de estos por 3 años. Como grupo control se realizó el mismo seguimiento a otros 35 pacientes que ya tenían diagnóstico de AR previo a la primera consulta del 2016. Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, donde 68 fueron de sexo femenino (97,1%). La edad promedio fue de 56 años. El 54,28% de los pacientes no presentó manifestaciones extraarticulares. El 95% usaron metotrexato, biológicos usaron un 37,14 %. Conclusiones: El sexo más prevalente en la AR fue el femenino. La mayoría de los pacientes no presentaron manifestaciones. El fármaco más utilizado fue el metotrexato. La presencia de efectos adversos y la ineficacia fueron los principales motivos de suspensión.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTORES:	Teléfono: (+593)997473590; (+593)983707347	E-mail: leobastidas_16@hotmail.com ; joselyncastle@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593-997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			