



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS MÉDICAS**

TRABAJO DE TITULACIÓN:

Comorbilidades y su efecto sobre la capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide en un Centro de Reumatología de Guayaquil. Período Octubre 2016 a Marzo 2017.

Trabajo de investigación que se presenta como requisito para el título de:
MÉDICO

Autor(a): María José Intriago

Tutor: Carlos Ríos Acosta

Samborondón, Agosto del 2017.

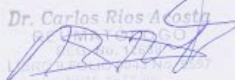
CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 24 de Agosto del 2017

Yo Carlos Ríos Acosta, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "COMORBILIDADES Y SU EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA DE GUAYAQUIL. PERÍODO OCTUBRE 2016 A MARZO 2017" presentado por la estudiante María José Intriago Williams egresada de la carrera de Medicina, certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de octubre 2016 a agosto del 2017 en el Centro de Reumatología y Rehabilitación CERER de Guayaquil.

Dr. Carlos Ríos Acosta


Dr. Carlos Ríos Acosta

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios ya que sin el no hubiera sido posible llevar a cabo el presente trabajo y a mi familia que ha sido mi respaldo a lo largo de toda la carrera.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por haberme apoyado en todas las decisiones y trabajos que he realizado.

Agradezco a la Universidad de Especialidades Espíritu Santo por haberme abierto las puertas y permitido estudiar mi carrera.

Agradezco al Dr. Carlos Ríos por haber inculcado la investigación en mí, por darme la oportunidad de trabajar con él y por haberme guiado durante el desarrollo de la tesis.

Agradezco a los docentes de la universidad que participaron en mi formación por haber transmitido sus conocimientos tanto científicos como sociales y morales.

Agradezco a mis compañeros por los momentos compartidos y a cada una de las personas que contribuyeron de alguno u otra forma para el logro de mis metas.

RESUMEN.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO 1	3
1.1 Antecedentes	3
1.2. Descripción del problema	5
1.3. Justificación	6
1.4. Objetivos generales y específicos.....	7
1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	8
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	9
2. 1 Definición y epidemiología de la AR	9
2.2 Etiología	9
2.3 Patogenia	10
2.4 Criterios diagnósticos	12
2.5 Manifestaciones articulares	14
2.6 Manifestaciones extraarticulares.....	15
2.7 Evaluación del daño articular	16
2.8 Evaluación del dolor	16
2.9 Laboratorio.....	16
2.10 Evaluación de la actividad de la enfermedad	17
2.11 Evaluación de la capacidad funcional y calidad de vida.....	18
2.12 Tratamiento.....	18
2.12.1 Estrategia de tratamiento	18
2.12.2 Efectos adversos del tratamiento	19
2.13 Comorbilidades	20
2.13.1 Comorbilidades CV y relacionadas	21
2.13.2 Neoplasias	22
2.13.3 Infecciones.....	22
2.13.4 Depresión.....	23
2.13.5 Osteoporosis	23
2.13.6 Enfermedad pulmonar intersticial	24
2.13.7 Úlceras gastrointestinales.....	24

2.13.8 Enfermedad tiroidea.....	24
2.13.9 Recomendaciones para el manejo y evaluación de comorbilidades	25
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	28
3.1 Tipo de investigación, período y lugar de estudio.....	28
3.2 Población y muestra	33
3.2.1 Población	33
3.2.2 Muestra.....	34
3.2.3 Criterios de inclusión.....	34
3.2.4 Criterios de exclusión.....	34
3.3 Método de estudio y descripción de los instrumentos.....	34
3.3.1 Método de estudio.....	34
3.3.2 Descripción de los instrumentos.....	36
3.3.3 Equipo	39
3.4 Base y análisis de los datos.....	39
3.5 Aspectos éticos	40
3.6 Aspectos legales	40
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	42
4.1 Resultados	42
4.1.1 Datos demográficos	42
4.1.2 Características de la enfermedad	43
4.1.3 Manifestaciones clínicas	44
4.1.4 Tratamiento	46
4.1.5 Comorbilidades	46
4.1.6 Capacidad funcional y calidad de vida	49
4.1.7 Factores relacionados con cardiopatía isquémica	49
4.1.8 Factores relacionados con HTA	50
4.1.9 Factores relacionados con dislipidemia	50
4.1.10 Factores relacionados con DM2	51
4.1.11 Factores relacionados con obesidad	51
4.1.12 Factores relacionados con depresión.....	51
4.1.13 Factores relacionados con osteoporosis	52

4.1.14 Factores relacionados con otras comorbilidades	52
4.1.15 Efecto de las comorbilidades en la capacidad funcional	53
4.1.16 Efecto de las comorbilidades en la calidad de vida.....	55
4.1.17 Otros actores relacionados con la capacidad funcional.....	57
4.1.18 Otros factores relacionados con la calidad de vida	59
4.2 Discusión de Resultados.....	61
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	75
5.1 Conclusiones	75
5.2 Recomendaciones.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
ANEXOS	96
1. Consentimiento Informado.....	96
2. Ficha de recolección de datos	97
3. Cronograma de actividades	104
4. Carta del centro donde se realizó la investigación.....	105

<i>Tabla 1. Criterios de clasificación de AR según el ACR 1987</i>	<i>12</i>
<i>Tabla 2. Criterios de clasificación Artritis Reumatoide ACR/ELULAR 2010</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 3. Datos demográficos de la población</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4. Marcadores inflamatorios y de actividad de la enfermedad</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 5. Características del compromiso articular</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 6. OR de los factores relacionados con cardiopatía isquémica</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 7. OR de los factores relacionados con HTA</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 8. OR de los factores relacionados con dislipidemia.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 9. Comparación de medias de las variables relacionadas a depresión</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 10. Diferencia de medias de HAQ-DI de acuerdo a comorbilidades.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 11. OR de las comorbilidades relacionadas con discapacidad funcional.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 12. Diferencia de medias de RAQoL de acuerdo a comorbilidades.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 13. Variables clínicas relacionadas al HAQ-DI.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 14. OR de las variables clínicas relacionadas a discapacidad funcional</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 15. Marcadores de actividad de la enfermedad relacionados a discapacidad funcional</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 16. Variables clínicas que influyeron en RAQoL.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 17. Comparación de características demográficas con el estudio GLADAR.....</i>	<i>62</i>

<i>Figura 1. Fisiopatología de la AR</i>	11
<i>Figura 2. Manifestaciones extraarticulares de la AR</i>	45
<i>Figura 3. Tratamiento de la AR</i>	46
<i>Figura 4. Número de comorbilidades por paciente</i>	47
<i>Figura 5. Edad media de los pacientes según el número de comorbilidades</i>	47
<i>Figura 6. Comorbilidades en pacientes con AR</i>	48
<i>Figura 7. Discapacidad según el cuestionario HAQ-DI</i>	49
<i>Figura 8. HAQ-DI según el número de comorbilidades</i>	53
<i>Figura 9. Media de RAQoL según el número de comorbilidades</i>	55
<i>Figura 10. HAQ-DI según la actividad de la enfermedad</i>	58
<i>Figura 11. RAQOL según actividad de la enfermedad</i>	60
<i>Figura 12. Relación entre RAQoL y HAQ-DI</i>	61

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica asociada a diversas comorbilidades que incluyen enfermedades cardiovasculares, neoplasias, infecciones, depresión, entre otras. Se ha demostrado que estas comorbilidades empeoran el pronóstico de los pacientes, aumentan la mortalidad y producen discapacidad y deterioro de la calidad de vida.

OBJETIVO: Analizar el efecto de las comorbilidades sobre la capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con AR.

MÉTODO: Se realizó un estudio transversal descriptivo y correlacional en una población de pacientes con diagnóstico preestablecido de AR de un centro privado de reumatología. Los datos recolectados incluyeron características demográficas, clínicas, marcadores de actividad, comorbilidades, tratamiento, capacidad funcional y calidad de vida. Se correlacionaron las comorbilidades con la capacidad funcional y calidad de vida así como también con las otras variables descritas.

RESULTADOS: De 186 pacientes, con una edad media de 40 años, 90% fueron mujeres. 87% presentaron al menos una comorbilidad con un promedio de 2.3 comorbilidades por persona. Las comorbilidades más frecuentes fueron dislipidemia 49%, depresión 43% e HTA 38%. Entre los factores de riesgo de comorbilidades estuvieron el sexo masculino, tabaquismo, obesidad, marcadores inflamatorios altos y mayor actividad de la enfermedad. Las comorbilidades se relacionaron a mayor discapacidad y menor calidad de vida, siendo la depresión la comorbilidad que influyó en ambos. La inflamación y la actividad de la enfermedad también se relacionaron con la capacidad funcional y calidad de vida.

CONCLUSIÓN: La presencia de comorbilidades es frecuente en pacientes con AR e influye negativamente en la capacidad funcional y calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune cuya prevalencia oscila entre 0.5 a 1.0%, con una mayor afectación de mujeres y un pico de edad alrededor de los 50 años¹. Ésta se presenta mediante manifestaciones articulares y extraarticulares que son resultado del estado inflamatorio crónico y que avanzan progresivamente causando, en estadios avanzados, severa limitación. En la actualidad no existe ningún tratamiento que logre curar la enfermedad pero las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) y los nuevos tratamientos biológicos ayudan a reducir la inflamación y controlar la progresión clínica².

La AR se asocia a diversas comorbilidades de las cuales se destacan las cardiovasculares (CV), depresión, osteoporosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), infecciones, úlceras gástricas y neoplasias³. Estas patologías son consecuencia del uso de ciertos medicamentos, del estado inflamatorio crónico propio de la enfermedad o de factores de riesgo tradicionales. Independientemente del mecanismo que las origine, las comorbilidades ejercen una gran influencia en la capacidad funcional, calidad de vida, efectividad del tratamiento y pronóstico de la AR⁴. Es más se ha demostrado que la expectativa de vida en los pacientes con AR es menor a la de la población sana y que la principal causa de decesos en ellos es la enfermedad cardiovascular⁵.

Por esta razón, los pacientes con AR requieren un abordaje médico óptimo que se base en la evaluación constante de comorbilidades asociadas, manejo adecuado de las mismas y reducción de factores de riesgo si los hubiera. En base a esto, el propósito de la presente investigación es identificar las comorbilidades más comunes que afectan a los pacientes con

AR y analizar el impacto de éstas en la capacidad funcional y calidad de vida de los mismos. Además se busca analizar la relación de factores propios de la enfermedad como las manifestaciones, tratamiento, y marcadores de actividad, con los indicadores previamente mencionados.

Los hallazgos de este proyecto serán útiles tanto para médicos generales como para especialistas ya que las comorbilidades de la AR son de diversos tipos por lo cual el manejo del paciente debe ser multidisciplinario.

CAPITULO 1

1.1 Antecedentes

Basándose en la literatura publicada, la prevalencia de multimorbilidad en la población general es de alrededor del 25%⁶. Las estimaciones varían mucho dependiendo de la distribución de edad de la cohorte y de los métodos utilizados para evaluar la morbilidad múltiple. En reumatología, los pacientes multimórbidos son muy frecuentes debido al componente fisiopatológico inflamatorio sistémico de estas enfermedades⁶.

El centro de control de enfermedades CDC⁷ (Center for Disease Control and Prevention) evaluó la presencia de otras condiciones crónicas entre las personas con artritis. Se identificó que 47% de la población estudiada tuvo al menos una enfermedad comórbida. El 24% presentó enfermedad cardíaca, 19% condiciones respiratorias crónicas, 16% diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y 6,9% accidente cerebrovascular. La hipertensión arterial (HTA) se presentó en más de la mitad (53%) de adultos con artritis y se asoció con la enfermedad cardíaca. Las enfermedades respiratorias crónicas que fueron la segunda comorbilidad más frecuente se relacionaron con el tabaquismo que estuvo presente en 19% de los pacientes.

El estudio multinacional COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis por sus siglas en inglés)⁸ de pacientes con AR reclutados en 17 países demostró una alta prevalencia de comorbilidades y sus factores de riesgo. Las enfermedades asociadas más comunes fueron depresión (15%), asma (6,6%), eventos CV (6%), neoplasias (4,5%) y enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC) (3,5%). La evaluación sistemática de las comorbilidades detectó anomalías en los signos vitales, como elevación de la presión arterial en el 11,2%, y alteraciones de laboratorio, como hiperglucemia en el 3,3% e hiperlipidemia en el 8,3%.

Innala y colaboradores⁹ en un estudio de pacientes con AR en el norte de Suecia encontraron que el 53,2% de los pacientes presentaron una o más comorbilidades al comienzo de la enfermedad: HTA 27,3%, EPOC 13,9%, DM2 8,0%, hipotiroidismo 6.3% y malignidad 5.0%. Después de 5 años, el 41% desarrolló al menos una comorbilidad nueva, siendo la más frecuente la HTA (15,1%), seguida de malignidad (7,6%), accidente cerebrovascular (5,1%), infarto de miocardio (IAM) (4,3%) y osteoporosis (3.7%). Los investigadores encontraron que la edad avanzada, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, tratamiento previo con glucocorticoides, afectación extraarticular, DAS-28 (Disease Activity Score-28) elevado, tabaquismo y el sexo masculino se asociaron con el desarrollo de nuevas comorbilidades, mientras que el tratamiento con biológicos redujo el riesgo.

El papel de las comorbilidades sobre la capacidad funcional y calidad de vida fue estudiado por Garip, Eser y Bodur¹⁰ y Rupp con colaboradores¹¹. En el primer estudio¹⁰, los pacientes con comorbilidades tuvieron puntuaciones significativamente mayores en el cuestionario de discapacidad HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) y en el cuestionario de calidad de vida Perfil de Salud de Nottingham (NHP). En el segundo estudio¹¹, la comorbilidad fue el factor predictivo más importante sobre la capacidad funcional y calidad de vida, incluso con mayor influencia que las características sociodemográficas y los factores clínicos específicos de la AR.

1.2. Descripción del problema

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por producir compromiso poliarticular y gran discapacidad en el paciente. En los últimos años, el desarrollo de terapias más efectivas y el monitoreo cercano de los pacientes hasta lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad han logrado mejorar el pronóstico de la AR¹². Sin embargo éste puede verse severamente afectado por la presencia de comorbilidades.

La comorbilidad se define como la coexistencia de dos o más patologías en un mismo individuo. Es común ver que los pacientes con AR, incluso en su primera visita a una clínica de reumatología, tengan una o más enfermedades coexistentes¹³. Es más se estima que el promedio de comorbilidades por paciente es de 1.6, siendo mayor a medida que aumenta la edad¹⁴. Las más comunes son osteoporosis, úlceras gástricas, enfermedades CV, enfermedad pulmonar, enfermedad tiroidea, depresión, y neoplasias¹⁵.

Los factores que contribuyen al desarrollo de comorbilidades en los pacientes con AR se dividen en tres grupos: relacionados al tratamiento, a la enfermedad o a factores de riesgo independientes¹⁵. Del primer grupo los corticoides son los medicamentos que más se asocian a comorbilidades. La enfermedad como tal aumenta el riesgo de comorbilidades debido a que la inflamación crónica altera la homeostasis de la mayoría de sistemas corporales. En cuanto a factores de riesgo tradicionales figuran el tabaquismo, la edad, el sexo, entre otros.

Mayor número de comorbilidades se ha asociado a menor calidad de vida, mayor utilización de los servicios de salud, mayores costos, mayor discapacidad y mayor mortalidad¹⁶. El impacto negativo de la multimorbilidad

sobre la capacidad funcional y calidad de vida es mayor en los pacientes con una afección reumática como parte de su multimorbilidad¹⁷. Incluso en pacientes con AR en remisión, se ha visto deterioro de la capacidad física y calidad de vida con un número creciente de enfermedades concomitantes, haciendo énfasis en la importancia que tiene la multimorbilidad no sólo para el paciente individual sino también para la sociedad debido a mayores tasas de discapacidad¹⁸.

En la actualidad existen diversas guías de recomendaciones para la detección y manejo de comorbilidades, pero muchas veces éstas no son aplicadas ni conocidas por los profesionales. La identificación de estas comorbilidades y sus factores de riesgo en etapa temprana favorecería un mejor abordaje de las mismas, permitiendo así disminuir su impacto sobre la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con AR.

De acuerdo a lo argumentos planteados se establece la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo influyen las comorbilidades en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con AR?

1.3. Justificación

En el pasado, la atención e importancia clínica de la AR se centraba en las manifestaciones articulares. Con la introducción de los DMARDs y fármacos biológicos, la destrucción del hueso y cartílago disminuyó significativamente. Sin embargo, la AR es una enfermedad sistémica y otras manifestaciones de la enfermedad pueden estar presentes aún cuando el daño articular haya sido controlado. En la actualidad, el enfoque de la AR debe cambiar de perspectiva y centrarse en otros aspectos de la enfermedad, incluyendo comorbilidades, aspectos psicosociales y calidad de vida.

Se ha demostrado que las comorbilidades influyen en la capacidad funcional, calidad de vida, y pronóstico de los pacientes con AR. Por esta razón el abordaje de estos pacientes debe incluir a más del tratamiento óptimo para reducir la inflamación, métodos adecuados de detección y vigilancia de comorbilidades. Esto no solo es trabajo del reumatólogo, si no que mas bien requiere la formación de un equipo integral y la colaboración entre diferentes especialistas, para lo cual deben estar ampliamente informados sobre el tema. Así mismo, es importante que el propio paciente esté consciente de las comorbilidades ligadas a la AR para que de esta forma pueda reportar y controlar los factores de riesgo asociados. Por ejemplo, si el paciente con AR no conoce que tiene mayor riesgo CV, hay menor probabilidad que tenga cuidado en su dieta, hábito de fumar y peso.

El desarrollo e implementación de programas estandarizados de detección, manejo y prevención de comorbilidades en la práctica clínica cotidiana en el Ecuador podría mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con AR.

1.4. Objetivos generales y específicos

Objetivo general:

- Analizar el efecto de las comorbilidades sobre la capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con diagnóstico preestablecido de AR, de un centro privado de reumatología y rehabilitación (CERER) durante el período de Octubre del 2016 a Marzo del 2017.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas y clínicas de la población.
- Identificar las comorbilidades de mayor frecuencia en la población.
- Evaluar la calidad de vida en los pacientes con AR mediante el cuestionario Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL).
- Evaluar la capacidad funcional en los pacientes mediante el cuestionario HAQ-DI.
- Identificar qué factores influyen en el desarrollo de comorbilidades en los pacientes con AR.
- Identificar qué otros factores influyen en la capacidad funcional y calidad de vida de pacientes con AR.

1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.

La presencia de comorbilidades en pacientes con AR afecta negativamente la capacidad funcional y calidad de vida de los mismos.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2. 1 Definición y epidemiología de la AR

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente al tejido sinovial¹⁹. Se caracteriza por deformidad y destrucción articular a causa de la erosión del cartílago y hueso que a largo plazo terminan en limitación de la movilidad, pérdida de la función, discapacidad y menor calidad de vida.

Se ha informado que la incidencia anual de AR es de alrededor de 40 por 100.000 personas, las mujeres son afectadas dos a tres veces más que los hombres con un pico de incidencia entre los 50 y 75 años²⁰. El riesgo de AR en adultos es de 3,6 % para las mujeres y de 1,7 % para los hombres²¹.

2.2 Etiología

La causa de la AR aún no está completamente definida pero se sabe que múltiples factores interactúan en los huéspedes genéticamente susceptibles para iniciar la enfermedad.

Existen más de 100 polimorfismos de genes asociados con la AR pero los genes más involucrados son los del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, principalmente el HLA-DRB1 (acrónimo en inglés Human Leukocyte Antigen – antigen D Related) que codifica la subunidad beta más prevalente de HLA-DR²². Los pacientes con AR tienen el epítipo compartido que es una secuencia común de aminoácidos en la

tercera región hipervariable de las cadenas beta, la cual constituye uno de los sitios de unión a los péptidos²³. Los alelos que lo codifican son DRB1-0401, DRB1-0404, DRB1-0405 y DRB1-0101²².

El perfil hormonal también interviene en la etiopatogenia de la AR. El estrógeno inhibe la función de la célula T supresora y mejora la función de la célula T cooperadora²⁴. Esto explica el número desproporcionado de mujeres con esta enfermedad, su mejoría durante el embarazo, su recurrencia en el período postparto temprano y su menor incidencia en las mujeres que usan anticonceptivos orales.

El tabaquismo se ha asociado a AR en particular en los individuos con el epítipo compartido²⁵. Esta asociación se debe principalmente a la citrulinización de proteínas en tejidos inflamados.

Los factores mencionados actúan conjuntamente en el desarrollo de la AR pero se requiere un factor que gatille el inicio de la enfermedad. Se sospecha que la infección es uno de ellos ya que el tejido sinovial reumatoide expresa receptores tipo Toll que reconocen estructuras en las bacterias y al ser activados, estimulan a las células presentadoras de antígenos (CPA) y desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios. Entre las bacterias asociadas a la AR están *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma* especies y *Porphyromonas gingivalis*²⁶.

2.3 Patogenia

Los factores estresantes ambientales como el tabaquismo o la enfermedad periodontal con *Porphyromonas gingivalis* provocan la modificación de proteínas propias generando así neoepítos²⁷. Es poco probable que exista un solo antígeno reumatoide. En su lugar, existe un

amplio espectro de antígenos que incluyen el colágeno tipo II, inmunoglobulina G oxidada, glucosa-6-fosfato isomerasa, antígenos citrulinados inespecíficos como alfa enolasa, vimentina, fibrina y fibrinógeno, y antígenos carbamilados²⁸. Las CPA reconocen estos antígenos, se cargan con partículas de los mismos y migran a órganos linfoides centrales.

Una vez allí los presentan a las células T lo cual causa la activación de las mismas. Las células principales en la AR son los linfocitos T cooperadores 1 (Th1) que a su vez activan a las células B que producen anticuerpos y a los linfocitos T cooperadores 17 (Th17) que producen IL-17²⁹. Los anticuerpos forman inmunocomplejos que estimulan la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) por parte de monocitos y macrófagos a través de la fijación de complemento o activación de sus receptores Fc. El TNF α causa la degranulación de mastocitos y neutrófilos produciendo un aumento de la permeabilidad vascular que permite el acceso de más leucocitos a la articulación²⁹. La figura 1 muestra la las células e interleucinas involucradas en la fisiopatología de la AR.

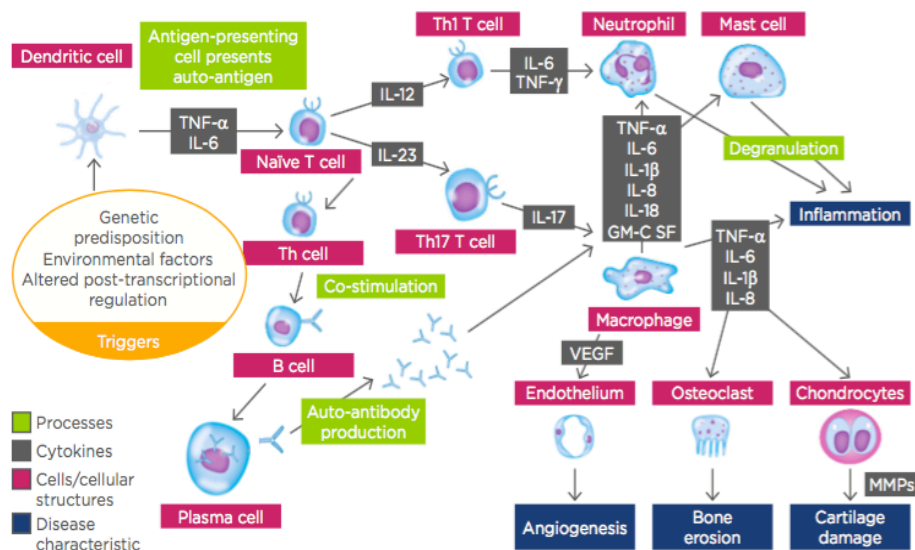


Figura 1. Fisiopatología de la AR

Fuente: Smolen J. Pitzalis C. Jones S. McKenna F.²⁹

El exceso de tejido produce isquemia lo cual estimula la transcripción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) y la producción del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF)²⁹ que media la angiogénesis. A medida que esto ocurre, las citoquinas principalmente TNF α , interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-18, activan las células endoteliales que expresan moléculas de adhesión, los osteoclastos que favorecen las erosiones óseas y los condrocitos que liberan metaloproteinasas encargadas del daño del cartílago en la unión cartílago-pano.

2.4 Criterios diagnósticos

Se debe sospechar AR en un paciente adulto que presente poliartritis inflamatoria. Existen criterios que facilitan el diagnóstico como los criterios de 1987 del Colegio Americano de Reumatología (ACR)³⁰ y los criterios de clasificación para AR del Colegio Americano de Reumatología junto con la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR) 2010³¹. Éstos fueron creados para clasificar a pacientes con AR en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, sin embargo son aplicables y útiles en la práctica clínica diaria.

De acuerdo a los primeros criterios³⁰ un paciente debe cumplir por lo menos cuatro de siete características y éstas deben estar presentes por al menos seis semanas para ser clasificado como AR.

Tabla 1. Criterios de clasificación de AR según el ACR 1987

Rigidez matutina articular de por lo menos 1 hora
Artritis de 3 o más áreas articulares, de forma simultánea, con tumefacción o fluido evidenciados por un médico. Incluye articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y

metatarsofalángicas
Artritis de articulaciones de las manos: Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada: carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales
Artritis simétrica: Afectación simultánea del mismo grupo articular en ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoides: Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta- articulares
Factor reumatoide (FR): Presencia de valores elevados de FR
Alteraciones radiológicas típicas en radiografías posteroanteriores de las manos como erosión u osteoporosis yuxta-articular

Fuente: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. ³⁰

Los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para AR³¹ se basan en la presencia de sinovitis en al menos una articulación, con una puntuación total de al menos 6 de 10 en cuatro dominios, sin que haya un diagnóstico alternativo que explique el cuadro clínico.

Tabla 2. Criterios de clasificación Artritis Reumatoide ACR/ELULAR 2010

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
más de 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA) negativos	0
FR y o ACPA positivos bajos	2

FR y o ACPA positivos altos	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y proteína C reactiva (PCR) normales	0
VSG y PCR elevadas	1
Duración	
Menor de 6 semanas	0
Igual o mayor a 6 semanas	1

Fuente: Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.³¹

2.5 Manifestaciones articulares

La AR se presenta comúnmente como una enfermedad poliarticular de inicio gradual, aunque algunos pacientes pueden presentar un inicio agudo con compromiso articular migratorio o con enfermedad monoarticular. Su distribución es periférica y simétrica en la mayoría de pacientes, afectando típicamente las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (PIP) de las manos, las muñecas y las articulaciones metatarsofalángicas (MTP) de los pies. Otras articulaciones afectadas son los codos, los tobillos y las rodillas¹⁹.

Los síntomas que aquejan al paciente corresponden a los típicos de la inflamación: dolor, calor, tumefacción y pérdida de la función. Los pacientes presentan rigidez y dificultad para mover las articulaciones al levantarse de la cama o después de permanecer en una posición por un tiempo prolongado, dura por lo general más de una hora y mejora con el movimiento.

El examen físico revela características distintivas de la AR principalmente derrames e hinchazón de tejidos blandos alrededor de las articulaciones afectadas. Éstas además son sensibles al tacto y exhiben un rango de movimiento restringido. Las deformidades articulares aparecen

tardíamente por la destrucción articular y acortamiento de los tendones a causa de la inmovilización prolongada.

2.6 Manifestaciones extraarticulares

Hasta un tercio de los pacientes con AR reportan síntomas sistémicos que acompañan o preceden a la poliartritis³². Los más comunes son mialgias, fatiga, fiebre, pérdida de peso y depresión.

El compromiso de a AR puede abarcar cualquier órgano. Los nódulos reumatoideos constituyen la afectación cutánea más distintiva y están presentes en hasta 30 a 40% de los pacientes con AR³³. La queratoconjuntivitis Sicca es la manifestación oftálmica más común de la AR, afectando del 15 al 25% de los pacientes³⁴. La afectación pulmonar incluye enfermedades pleurales como pleuritis, parenquimatosas como fibrosis intersticial, de la vía aérea como bronquiolitis obliterante e infecciosas³⁵. La enfermedad vascular puede presentarse como vasculitis de vasos pequeños y medianos, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular³⁶. La afectación renal en forma de glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa y amiloidosis es poco común¹⁹.

El Síndrome de Sjogren secundario se asocia estrechamente con la AR³⁷. Los pacientes con xeroftalmía a menudo se quejan de sequedad, sensación de cuerpo extraño, ardor o fotofobia. La sequedad oral se manifiesta por dificultad para tragar alimentos sólidos y se asocia a una mayor tasa de caries dental, enfermedad periodontal, disminución en el sentido del gusto y candidiasis oral.

Otras manifestaciones incluyen anemia de inflamación crónica,

trombocitosis, atrofia muscular por desuso, síndrome del túnel carpiano y mielopatía compresiva³⁷.

2.7 Evaluación del daño articular

La evaluación del daño articular se realiza mediante técnicas de imagen, principalmente radiografías. Los cambios característicos de la AR en las radiografías incluyen tumefacción de partes blandas, pinzamientos, subluxaciones, deformidad en flexión o hiperextensión, erosiones óseas y osteopenia periarticular¹⁹. Para cuantificar las alteraciones radiológicas existen varios métodos como el score de Larsen, score de Sharp y el score de Sharp modificado por Van der Heijde. Éstos se basan en la evaluación del estrechamiento del espacio articular y/o erosiones en diversas articulaciones de manos y pies³⁸.

2.8 Evaluación del dolor

Las articulaciones se evalúan típicamente según dos aspectos, la hinchazón y el dolor a la presión o al movimiento. Para esto se ha elaborado un método que explora 28 articulaciones. Éste ha sido completamente validado y empleado con fiabilidad en diversos ensayos clínicos³⁹.

El dolor se mide utilizando la escala visual análoga (EVA) donde el paciente indica su grado de dolor colocando una marca en una línea horizontal de 100 milímetros, siendo el 100 un dolor muy intenso. Existen también otras formas de graduar el dolor como son las escalas numéricas de 0 a 10 y escalas categóricas como la de Likert⁴⁰.

2.9 Laboratorio

Alrededor del 75 al 80% de los pacientes con AR tienen resultados positivos para FR, anticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) o ambos⁴¹. El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G y posee una baja especificidad, ya que se puede encontrar en el 5 al 10 % de los individuos sanos, pacientes con lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta, y otras condiciones inflamatorias⁴². Los anti-CCP tienen una sensibilidad del 50 al 75% y poseen mayor especificidad, 95 a 98%⁴³.

Los reactantes de fase aguda VSG y PCR permiten diferenciar patologías inflamatorias como la AR de otras no inflamatorias como la fibromialgia y artrosis. El grado de elevación de éstos va a depender de la gravedad de la inflamación por lo cual tienen una relación directa con la actividad de la enfermedad⁴⁴.

2.10 Evaluación de la actividad de la enfermedad

Para monitorizar la actividad de la enfermedad se han desarrollado varios índices que se basan en el estado inflamatorio subyacente. El DAS-28 ha sido ampliamente utilizado en ensayos clínicos y en la práctica médica. Para su cálculo se emplea el conteo de articulaciones dolorosas y tumefactas, VSG o PCR y EVA del paciente. El nivel de actividad de la enfermedad puede interpretarse como bajo con una puntuación menor o igual a 3.2, moderado 3.2 a 5.1 o alto mayor a 5.1⁴⁵.

La evaluación global del paciente (PtGA por sus siglas en inglés) y del médico (EVA del médico) valoran la actividad global de la enfermedad desde la perspectiva del paciente o del médico utilizando una escala visual análoga, escala numérica o escala categórica. La evaluación hecha por el paciente se considera subjetiva y se basa principalmente en el dolor, mientras que la

hecha por el médico es más válida ya que involucra tanto aspectos subjetivos como objetivos de la enfermedad⁴⁶.

2.11 Evaluación de la capacidad funcional y calidad de vida

La herramienta más empleada para medir la capacidad funcional es el HAQ-DI. Éste evalúa la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria. Consta de 20 preguntas divididas en ocho categorías que son: vestirse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades habituales⁴⁷. El paciente debe responder cada pregunta del 0 a 3 siendo el 0 la ausencia de dificultad y el 3 la incapacidad de hacer la actividad. Con los resultados de las ocho categorías se obtiene un promedio que oscila de 0 al 3. A mayores puntuaciones, mayor grado de discapacidad, siendo considerado más de 1.25 discapacidad.

Para evaluar la calidad de vida existen varias herramientas, entre ellas el cuestionario RaQoL. Éste consta de 30 ítems con respuestas de sí o no. La puntuación va de 0 a 30, y a menor puntuación existe mejor calidad de vida⁴⁸.

2.12 Tratamiento

2.12.1 Estrategia de tratamiento

El tratamiento de la AR debe ser guiado por un reumatólogo y debe iniciarse lo antes posible. El objetivo es alcanzar y mantener un estado de remisión o actividad de la enfermedad bajo, sin afectar la seguridad del paciente. Existen diversas recomendaciones en cuanto al manejo de la AR. Las guías del ACR⁴⁹ sugieren iniciar la terapia con un DMARD

especialmente MTX. Se añaden AINES y/o glucocorticoides para el control sintomático inicial de la inflamación. Si no se logra una respuesta en tres a seis meses se recomienda el tratamiento con un DMARD diferente o adicional, combinaciones de DMARDs o terapia biológica.

2.12.2 Efectos adversos del tratamiento

El MTX constituye el DMARD de elección en pacientes con AR. Sus principales efectos adversos son la hepatotoxicidad, problemas gastrointestinales y estomatitis⁵⁰.

Los AINEs poseen toxicidad gastrointestinal, renal y CV. El paciente puede presentar dispepsia, úlcera péptica y sangrado. Existe riesgo de insuficiencia renal aguda, HTA y edema. Los efectos CV incluyen aumento del riesgo coronario y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca⁵¹.

Los efectos adversos de los corticoides son dependientes de la dosis y se presentan principalmente en dosis iguales o superiores a 5 mg/día. Los más comunes son adelgazamiento de la piel, púrpuras, aspecto Cushingoide y aumento de peso. Otros efectos adversos incluyen hiperglicemia, cataratas, glaucoma, miopatía, osteonecrosis y aumento de la presión arterial. Los corticoides se relacionan a mayor riesgo CV y osteoporosis. La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones. Los eventos gastrointestinales son más frecuentes en personas que combinan corticoides con AINES⁵².

Las otras DMARDs son la sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF) y antimaláricos (hidroxicloroquina y cloroquina). La SSZ se ha asociado a hepatitis, molestias gastrointestinales, neumonitis, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica⁵³. La LEF produce efectos secundarios como

HTA, diarrea, hepatotoxicidad, leucopenia y enfermedad pulmonar intersticial⁵⁴. Los antimaláricos se asocian a trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, miopatía y daño de la retina⁵⁵.

Existen cinco fármacos anti-TNF α utilizados en el tratamiento de la AR: etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab⁵⁶. A largo plazo los pacientes con este tratamiento tienen mayor riesgo de infecciones, insuficiencia cardíaca y malignidad¹⁹. Otras reacciones incluyen enfermedad pulmonar granulomatosa, fibrosis, insuficiencia hepática aguda y colestasis⁵⁶.

Tocilizumab es un anticuerpo humanizado anti-receptor de IL-6 humano. Sus eventos adversos incluyen dislipidemia, aumento de transaminasas y neutropenia⁵⁷.

El abatacept es una proteína de fusión soluble CTLA4 que bloquea la señal co-estimuladora CD28-B7 necesaria para la activación de los linfocitos T⁵⁸. Se relaciona con infecciones.

Rituximab es un anticuerpo anti-CD20. Sus efectos adversos son comunes, particularmente con la primera infusión e incluyen dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, sudoración, erupción cutánea, disnea, hipotensión, prurito, astenia y angioedema⁵⁹.

Tofacitinib es un inhibidor de las quinasas de Janus (JAK-1 y JAK-3), proteínas tirosina-quinasa citoplásmicas que son críticas para la transducción de señales de ciertas interleucinas⁶⁰. Sus efectos adversos incluyen mayor riesgo de infecciones, anomalías en las pruebas de función hepática, neutropenia, linfopenia e hiperlipidemia.

2.13 Comorbilidades

Una comorbilidad es una condición médica que coexiste junto con la enfermedad de interés. Ésta puede ser actual o pasada, y puede estar vinculada al proceso de la enfermedad reumática, a su tratamiento, o puede ser completamente independiente.

2.13.1 Comorbilidades CV y relacionadas

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de eventos CV, así como de muerte por los mismos. El riesgo relativo se ha demostrado en el rango de 1,5-2,0⁶¹. El riesgo absoluto es similar al observado en sujetos sanos que tienen 5-10 años más de edad⁶². Las explicaciones sugeridas para este elevado riesgo CV en la AR incluyen un impacto directo de la inflamación crónica en el sistema vascular, efectos secundarios de la inactividad física, uso prolongado de AINES y corticoides y factores de riesgo tradicionales⁶³.

La HTA es uno de los principales factores para eventos CV y se encuentra en el 53 al 73% de los pacientes con AR⁶⁴. Los mecanismos responsables de su aparición involucran la obesidad, el sedentarismo, fármacos como corticoides, leflunomida, ciclosporina, y disfunción endotelial a causa de la inflamación⁶⁵.

La asociación entre la AR y la resistencia a la insulina ha sido bien documentada. Un estudio reciente comparó pacientes con AR, psoriasis y pacientes control, y demostró un mayor riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con AR con un hazard ratio de 1.5⁶⁶. En pacientes con AR y DM2 debe evitarse el uso continuo de altas dosis de corticoides y se deben implementar estrategias para un control eficaz de la inflamación sistémica ya que hay evidencia que sugiere un efecto beneficioso del tratamiento de la AR

en el control de la DM⁶⁷.

La dislipidemia encontrada en pacientes con AR se caracteriza por la presencia de niveles reducidos de colesterol HDL (acrónimo en inglés High-density lipoprotein) y un aumento de la relación colesterol total/HDL⁶⁸. Se cree que los niveles de colesterol total y especialmente de HDL disminuyen con la actividad de la enfermedad y que esta reducción está relacionada con los altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias⁶⁵.

2.13.2 Neoplasias

La tasa global de cáncer no parece ser mayor en los pacientes con AR en comparación con la población general pero sí la de ciertas neoplasias. En un gran metanálisis⁶⁹, el ratio de incidencia estandarizada para linfoma en pacientes con AR fue de 2,1. En el mismo estudio se observó un aumento del riesgo de cáncer de pulmón lo cual puede deberse a la asociación bien establecida entre el tabaquismo y el desarrollo de AR. Por otro lado se ha reportado una menor incidencia de cáncer colorrectal⁷⁰. Esto se ha atribuido al tratamiento de larga duración con AINEs. Curiosamente, se han reportado tasas reducidas de otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, ovario, endometrio y próstata.

2.13.3 Infecciones

Los pacientes con AR tienen un aumento de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas⁷¹. Esto puede atribuirse a una función inmune alterada asociada con la propia enfermedad o al efecto de la terapia inmunosupresora. En el estudio de Doran y colaboradores⁷², se encontró que las infecciones objetivamente confirmadas y las infecciones que requirieron hospitalización fueron más frecuentes en pacientes con AR

con odds ratios (OR) de 1,70 y 1,83 respectivamente. El riesgo es mayor tanto para infecciones bacterianas, tuberculosis, fúngicas, oportunistas y virales, siendo todas las infecciones más frecuentes en la AR más activa y grave.

2.13.4 Depresión

La depresión es común en la AR y se estima que ocurre en el 13-20% de los pacientes⁷³. No está claro si la depresión está mediada por percepciones cognitivas negativas, tendencias de comportamiento, o procesos mediados por inmunidad⁷⁴. Se cree que la actividad de la enfermedad y la salud física y mental están conectadas a través de vías neuroendocrinas centrales, así como vías dopaminérgicas alteradas, lo cual resulta en el procesamiento anormal del dolor, afecto negativo y estrategias de adaptación deficientes que contribuyen a la angustia física y psicosocial⁷⁵.

La depresión tiene un impacto adverso en los resultados de los pacientes ya que se ha encontrado que se asocia con aumentos en la mortalidad, morbilidad cardiovascular y discapacidad⁷⁶. Además, la depresión se asocia con el deterioro de la calidad de vida⁷⁷.

2.13.5 Osteoporosis

La AR está asociada con pérdida ósea sistémica y un mayor riesgo de fracturas, lo cual es resultado de múltiples factores, incluyendo la actividad de la enfermedad, la inactividad física y el uso de glucocorticoides⁷⁸. En 394 mujeres con AR⁷⁹ se reportó un aumento de dos veces el riesgo de osteoporosis. Los pacientes con AR tienen un 30% más de riesgo de fractura osteoporótica y un 40% más de riesgo de fractura de cadera⁸⁰.

2.13.6 Enfermedad pulmonar intersticial

Las anomalías pulmonares intersticiales se observan comúnmente en la AR, incluso en pacientes con enfermedad temprana que no presentan síntomas respiratorios. En la tomografía computarizada de alta resolución de 126 pacientes con AR, las anomalías más frecuentes fueron dilatación bronquial (41%), atenuación en vidrio esmerilado (27%), micronódulos parenquimatosos (15%), micronódulos subpleurales (15%), reticulación (12%) y espesamiento de la pared bronquial (12%)⁸¹.

El riesgo de desarrollar EPI durante la vida es sustancialmente mayor en los pacientes con AR⁸². La causa de estas alteraciones en la AR es desconocida, aunque se han implicado las DMARDs, inhibidores del TNF α , y los glucocorticoides¹⁶. Muchos casos de EPI no se detectan o pueden ser leves o incluso asintomáticos. Sin embargo, una vez que los pacientes son sintomáticos, existe una alta tasa de mortalidad.

2.13.7 Úlceras gastrointestinales

Las úlceras gastrointestinales son frecuentes en pacientes con AR, aunque no existe evidencia que indique que éstas se deban a un proceso específico de la enfermedad, si no más bien se relacionan a terapias comúnmente usadas. Se ha demostrado la asociación de AINEs con úlceras gástricas, con una reducción de las tasas al usar inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y agentes profilácticos gastrointestinales. El riesgo es mayor cuando se asocian los corticoides. Otros factores de riesgo incluyen deterioro del estado funcional, edad avanzada y úlcera previa⁸³.

2.13.8 Enfermedad tiroidea

Raterman y colegas⁸⁴ informaron una prevalencia de 6,8% para hipotiroidismo clínico y 2,5% para hipotiroidismo subclínico. En otro estudio⁸⁵ se encontró una prevalencia mayor, 16% enfermedad hipotiroidea y 3% hipotiroidismo subclínico. Przygodzka y Filipowicz-Sosnowska⁸⁶ encontraron 7% de hipotiroidismo subclínico, 1% hipotiroidismo y 1% hipertiroidismo.

La causa más común de disfunción tiroidea es la autoinmunidad. Atzeni y colaboradores⁸⁷ demostraron una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con AR: veintiséis pacientes (37%) fueron positivos para anti-peroxidasa tiroidea y 16 (23%) para anti-tiroglobulina. Sin embargo existe cierta discrepancia entre la presencia de estos autoanticuerpos y la función hormonal que en la mayoría de los casos es normal. En este estudio 7,1% pacientes tuvieron TSH (hormona estimulante de la tiroides) elevada con 4,2% de hipotiroidismo subclínico y 2,8% hipotiroidismo clínico.

2.13.9 Recomendaciones para el manejo y evaluación de comorbilidades

Los reumatólogos deben investigar las comorbilidades y los factores de riesgo con alta incidencia o mortalidad, especialmente aquellos que pueden ser potencialmente evitables o que puedan interferir con el manejo de la AR. Según Loza y colaboradores⁸⁸ éstos incluyen enfermedad CV, cáncer, tabaquismo, obesidad, enfermedad pulmonar, infecciones, DM2, depresión y osteoporosis. Todos estos factores deben ser evaluados en el momento del diagnóstico o en la primera visita. Posteriormente, dependiendo de la comorbilidad, deben ser tratados en cada visita, al cambiar de tratamiento, o con menor frecuencia.

La mayoría de las comorbilidades pueden ser fácilmente detectadas con una buena historia clínica y examen físico. En algunos casos, serán

necesarias pruebas de laboratorio y técnicas de imágenes las cuales deben evitar repetirse si ya se han hecho.

En la historia clínica, los antecedentes del paciente son importantes así como el desarrollo de síntomas asociados a cada comorbilidad. Se debe preguntar por antecedentes de HTA, DM2, dislipidemia y muerte súbita, factores de riesgo de infecciones, estado de vacunación, y factores de riesgo de cáncer como la historia familiar. En cuanto a la presentación clínica, las comorbilidades se pueden presentar con disnea, dolor precordial, pérdida de peso, tos, fracturas y sangrado gastrointestinal, dependiendo del órgano que se vea afectado.

Las recomendaciones de la EULAR⁸⁹ establece que todos los pacientes con AR deben vacunarse anualmente con la vacuna de la gripe y cada 5 años con la vacuna antineumocócica, realizarse examen dental anual y también deben ser evaluados anualmente para el riesgo de enfermedad CV.

La monitorización CV requiere la evaluación sistemática cada año de la presión sanguínea, glucosa en sangre, colesterol y triglicéridos. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de aterosclerosis en la AR, y su curso acelerado y silencioso, se sugiere la obtención de imágenes por ultrasonido de las arterias carótidas de pacientes con AR mayores de 50 años⁸⁸. Los pacientes que necesitan un control más estrecho son aquellos con duración de la enfermedad más de 10 años, FR positivo y con manifestaciones extra articulares⁹⁰. Se considera que los pacientes mayores de 50 años se manejan óptimamente si están recibiendo un fármaco antitrombótico, en el contexto de un evento cardiovascular trombótico pasado, o si su puntaje de riesgo de Framingham es del 20% o más por encima del límite superior de la normalidad después de ajustarlo para la enfermedad⁹⁰.

La evaluación óptima para la osteoporosis requiere al menos un estudio de densidad mineral ósea (DMO) después del inicio de la AR. Se recomienda realizar densitometrías en pacientes menores de 50 años si tienen un factor de riesgo adicional, como antecedentes de fractura y corticoterapia a dosis $\geq 7,5$ mg de prednisona/día durante más de tres meses⁹¹. En pacientes con osteoporosis establecida, deben evaluarse otros marcadores como fosfatasa alcalina y vitamina D. En cuanto al manejo no farmacológico, se aconseja practicar ejercicio, prevenir caídas, dejar de fumar, aumentar la exposición al sol, y evitar el abuso de alcohol. Además de la prescripción de calcio y vitamina D, los pacientes con corticoterapia pueden necesitar medidas adicionales. En cuanto al manejo farmacológico, el tratamiento con bifosfonatos es indicado para todos los pacientes con una puntuación T $<-2,5$ en la densitometría ósea, y para aquellos con corticoterapia con un puntaje T $<-1,0$ ⁹².

En cuanto al monitoreo del cáncer se siguen las recomendaciones de cribado de cáncer de la población general apropiadas para la edad y el sexo.

Se debe tener un registro de todos los fármacos que el paciente esté tomando para identificar de forma más rápida las comorbilidades asociados a los medicamentos. El análisis de la creatinina, función hepática y hemograma es importante en este plan por lo cual se recomienda hacer cada 3 a 6 meses si el paciente usa DMARDs.

Las promoción de la salud, educación sanitaria y estrategias de prevención de enfermedades son eficaces para reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida. Dejar de fumar, mantener una buena higiene bucal, practicar ejercicio regular, controlar el aumento de peso y llevar una dieta saludable pueden ser beneficiosos para los pacientes con AR.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación, período y lugar de estudio.

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y correlacional en una población de pacientes con diagnóstico preestablecido de AR de acuerdo a los criterios ACR 1987, provenientes de un centro de reumatología privado (CERER) en la ciudad de Guayaquil, durante el período de tiempo de octubre del 2016 a marzo del 2017.

Matriz de Operacionalización de las Variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Unidades de medida</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>de Escala de valoración</i>	<i>de</i>
<i>Edad</i>	Tiempo desde el nacimiento hasta fecha en la cual se recogen los datos	Años	Cuantitativa continua	>18 años	
<i>Sexo</i>	Características anatómicas determinadas genéticamente que diferencian a los hombres de las mujeres		Cualitativa nominal	Femenino Masculino	

<i>Etnia</i>	Grupos en los cuales se autodefinen las personas de acuerdo a factores morfológicos como color de piel, estatura, rasgos.		Cualitativa nominal	Mestiza Blanca Indígena Afro ecuatoriana
<i>Estado civil</i>	Situación de una persona determinada por sus relaciones y vínculos personales		Cualitativa nominal	Casado Soltero Viudo Unión libre Divorciado
<i>Ocupación</i>	Actividad laboral a la que se dedica la persona		Cualitativa nominal	Trabaja No trabaja QQDD Estudia
<i>Instrucción</i>	Nivel de educación del paciente		Cualitativa nominal	Analfabeto Primaria Secundaria Bachillerato Superior
<i>Procedencia</i>	Origen de donde viene la persona		Cualitativa nominal	Rural Urbana
<i>Hábitos</i>	Comportamiento de la persona en cuanto al uso de sustancias		Cualitativa nominal	Tabaco Alcohol Drogas
<i>Edad de comienzo de la enfermedad</i>	Edad que tenía el paciente cuando comenzaron las primeras manifestaciones de la AR	Años	Cuantitativa continua	
<i>Tiempo desde inicio</i>	Tiempo transcurrido	Meses	Cuantitativa	

<i>de síntomas hasta primera consulta con especialista</i>	desde primeros síntomas hasta valoración por reumatólogo	continua	
<i>Duración de la enfermedad</i>	Tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha en la que se llenó la ficha	Años	Cuantitativa continua
<i>Forma de inicio</i>	Forma en la que comenzó la afectación articular		Cualitativa nominal Agudo Insidioso
<i>Tipo de artritis</i>	Distribución y simetría del compromiso articular		Cualitativa nominal Poliartritis simétrica Poliartritis asimétrica Oligoartritis Monoartritis
<i>Manifestaciones articulares</i>	Otras manifestaciones de afectación articular		Cualitativa nominal Nódulos Erosiones articulares
<i>Manifestaciones extraarticulares</i>	Expresión clínica de la afectación sistémica de la AR que involucra otros sistemas fuera de la articulación		Cualitativa nominal Fenómeno de Raynaud Mialgias Xeroftalmía Xerostomía Fiebre Fatiga Pérdida de peso Pérdida del apetito Rigidez matutina
<i>Comorbilidades</i>	Enfermedades que coexisten en el paciente con AR		Cualitativa nominal Cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, Enfermedad

					tiroidea, infecciones, neoplasias, enfermedad gástrica, depresión, enfermedad pulmonar, osteoporosis, obesidad, dislipidemia
<i>Número de comorbilidades</i>	de	Número de patologías que tiene el paciente sin contar a la AR		Cuantitativa discreta	
<i>Tratamiento</i>		Fármacos que recibe el paciente para manejar su AR		Cualitativa nominal	Corticoides, AINEs, MTX, SSZ, LEFLU, antimaláricos, sales de oro, biológicos.
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	masa	Relación entre el peso en kilogramos y la talla en metro al cuadrado	Kg/m ²	Cuantitativa continua	Mayor o igual a 30 kg/m ² : obesidad
<i>VSG</i>		Velocidad a la cual se sedimentan los eritrocitos en la sangre	Mm/h	Cuantitativa continua	
<i>PCR</i>		Proteína de fase aguda que aumenta en casos de inflamación	Mg/L	Cuantitativa continua	
<i>Colesterol Total</i>		Cantidad de lípidos que se encuentran en la sangre	Mg/dL	Cuantitativa continua	colesterol total >240 mg/dL: dislipidemia

<i>Triglicéridos</i>	Tipo de lípido que contiene glicerol	Mg/dL	Cuantitativa continua	triglicéridos >150 mg/dL: dislipidemia
<i>Colesterol LDL (low density lipoprotein)</i>	Lipoproteína de baja densidad	Mg/dL	Cuantitativa continua	LDL >160 mg/dL: dislipidemia
<i>Colesterol HDL</i>	Lipoproteína de alta densidad	Mg/dL	Cuantitativa continua	HDL <40 mg/dL: dislipidemia
<i>DMO</i>	Medida para estimar la cantidad de calcio y demás minerales en el hueso		Cuantitativa continua	T <-2,5: osteoporosis
<i>Anti CCP</i>	Anticuerpo que reacciona con péptidos citrulinados específicos en la AR	u/mL	Cuantitativa continua	Mayor de 25 u/mL: positivo
<i>FR</i>	Anticuerpo que reacciona con IgG característico de la AR	u/mL	Cuantitativa continua	Mayor de 15 u/mL: positivo
<i>EVA del dolor</i>	Percepción de la magnitud del dolor que padece el paciente		Cuantitativa continua	
<i>Valoración global del médico (EVA médico)</i>	Valoración global del estado de salud del paciente de acuerdo a la perspectiva del médico		Cuantitativa continua	
<i>Conteo de articulaciones tumefactas</i>	Número de articulaciones que están edematizadas durante el examen físico		Cuantitativa continua	

<i>Conteo de articulaciones dolorosas</i>	Número de articulaciones que están dolorosas durante el examen físico	Cuantitativa continua	
<i>DAS-28</i>	Índice de actividad de la enfermedad que emplea VSG, EVA, y conteo de articulaciones tumefactas y dolorosas	Cuantitativa continua	Remisión: menor a 2.6 Actividad leve: 2.6 a 3.2 Actividad moderada: 3.2 a 5.1 actividad alta: mayor a 5.1.
<i>HAQ-DI</i>	Índice de discapacidad	Cuantitativa continua	Mayor a 1.25: discapacidad Igual o mayor a 3: discapacidad severa
<i>PHQ-9</i>	Índice de depresión	Cuantitativa continua	0 al 4: no depresión Igual o mayor a 5: depresión
<i>RaQoL</i>	Índice de calidad de vida	Cuantitativa continua	

Fuente: Elaborado por María José Intriago

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

La población correspondió a todos los pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años, que asistieron a consulta médica en CERER durante el

período de tiempo de octubre 2016 a marzo 2017 y que tenían diagnóstico de AR según los criterios ACR 1987.

3.2.2 Muestra

La muestra consistió en todos los pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a consulta en CERER desde octubre 2016 a marzo 2017, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión de esta investigación.

3.2.3 Criterios de inclusión

- Diagnóstico establecido de AR
- Edad mayor a 18 años
- Aceptación de participar en la investigación y firma del consentimiento informado

3.2.4 Criterios de exclusión

- Diagnóstico de otras enfermedades reumáticas
- Facultades mentales alteradas
- Discapacidad física que inhabilite al paciente a llenar la ficha

3.3 Método de estudio y descripción de los instrumentos

3.3.1 Método de estudio

Previo consentimiento informado (Anexo 1), se llenó una ficha (Anexo 2) para recolectar información acerca de datos demográficos, IMC, hábitos, características de la enfermedad articular, manifestaciones extraarticulares, comorbilidades, tratamiento, laboratorio, DMO, EVA del dolor hecha por el paciente, EVA del médico, conteo de articulaciones tumefactas y dolorosas,

índice de actividad DAS-28, cuestionario de discapacidad HAQ-DI, cuestionario de depresión PHQ-9 y cuestionario de calidad de vida RaQoL.

Estos datos se recaudaron en su mayoría por medio de entrevista directa con el paciente. Además se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener los datos de laboratorio, las densitometrías y revisar si tenía algún diagnóstico previo de comorbilidades. En cuanto al laboratorio, se tomaron los resultados más recientes y se aceptaron valores de hasta seis meses atrás de la fecha en que se valoró al paciente ya que las guías recomiendan la realización de controles cada tres a seis meses según la necesidad del paciente. Se aplicaron los cuestionarios HAQ-DI, PHQ-9 y RaQoL, validados al español. Estos fueron llenados exclusivamente por el paciente luego de una breve explicación de cada uno de ellos. El DAS-28 se calculó en el programa DAS score versión 1.1 disponible online en la página https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/DAS28_3VAR.html.

Las comorbilidades que se investigaron fueron: cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM2, enfermedad tiroidea, infecciones, neoplasias, enfermedad gástrica, depresión, enfermedad pulmonar, osteoporosis, obesidad y dislipidemia. El diagnóstico de cada una se hizo en base a si había un diagnóstico previo hecho por un médico, si el paciente seguía tratamiento para alguna enfermedad o si contaba con exámenes de laboratorio que corroboren alguna patología:

- Cardiopatía isquémica: episodio previo de IAM o angina de pecho que requirió tratamiento específico
- Hipertensión arterial: presión arterial mayor a 140/90 mm Hg en dos ocasiones, tratamiento con medicamentos antihipertensivos

- Diabetes mellitus 2: diagnóstico previo en base a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina
- Dislipidemia: alteraciones de lípidos séricos que cumplan criterios del tercer reporte del National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III), tratamiento con estatinas o fibratos
- Obesidad: IMC mayor a 30 kg/m²
- Enfermedad gástrica: diagnóstico previo de gastritis o úlcera péptica, tratamiento con inhibidores de bomba de protones o antagonistas del receptor de histamina 2
- Enfermedad tiroidea: hipotiroidismo o hipertiroidismo diagnosticado previamente con niveles de hormonas tiroideas, tratamiento con levotiroxina o antitiroideos.
- Enfermedad pulmonar: diagnóstico previo por médico certificado, tratamiento específico
- Infecciones: infección que requirió tratamiento con antibióticos
- Neoplasias: tumoración maligna con diagnóstico histopatológico, quimioterapia, radioterapia
- Depresión: puntuación en PHQ-9 igual o mayor a 5.
- Osteoporosis: puntuación T score <-2,5, tratamiento con antirresortivos

3.3.2 Descripción de los instrumentos

DAS-28

Índice que indica la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Se calcula mediante una fórmula que utiliza el conteo de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, VSG, y EVA del paciente. Se considera al paciente

en remisión si la puntuación es menor a 2.6, con actividad leve si es de 2.6 a 3.2, actividad moderada 3.2 a 5.1 y actividad alta mayor a 5.1.

Cuestionario HAQ-DI

Este cuestionario evalúa la discapacidad en pacientes con AR. Consta de 8 categorías con preguntas específicas para conocer la forma en que la enfermedad afecta la capacidad de realizar ciertas actividades de la vida diaria. Los aspectos que abarca son vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades. El paciente debe contestar cada pregunta en base al grado de dificultad que tenga para llevar a cabo cada actividad ya sea sin dificultad, con algo de dificultad, con mucha dificultad o no puede hacerlo. Se saca un promedio de las ocho categorías y se obtiene un resultado que va del 0 al 3. Una puntuación de HAQ-DI mayor a 1.25 indica discapacidad y 3 discapacidad severa.

Cuestionario PHQ-9

Evalúa la depresión en pacientes con AR. Consta de 9 preguntas acerca de molestias en el estado de ánimo durante las últimas dos semanas. Los aspectos explorados son el interés, decaimiento, dificultad para dormir, cansancio, apetito, sentimiento de fracaso, dificultad para concentrarse, lentitud en movimientos y pensamientos de muerte. El paciente debe responder en base a la frecuencia de estas molestias, ya sea ningún día, varios días, más de la mitad de los días o casi todos los días. Se suman los ítems y se obtiene una puntuación del 0 al 27. Si el paciente tiene puntajes del 0 al 4 no presenta depresión, igual o mayor a 5 depresión.

Cuestionario RaQoL

Evalúa la calidad de vida en pacientes con AR. Tiene 30 preguntas de sí y no que abarcan tanto las restricciones como físicas como sus consecuencias psicológicas. El resultado final oscila entre 0 y 30. Valores bajos indican una mejor calidad de vida.

Escala visual análoga graduada

Sirve para evaluar la intensidad de dolor que tiene el paciente con AR. Se utiliza una línea graduada de 0 a 10 centímetros donde el paciente tiene que colocar una marca en el punto que cree se asemeje al grado de dolor que presenta. El lado izquierdo representa ausencia de dolor mientras que el lado derecho muestra un dolor intenso y poco soportable.

Valoración global del médico

Sirve para evaluar el estado general del paciente con AR visto desde la perspectiva del médico por lo cual se considera más objetiva que la EVA del paciente. Se utiliza una línea graduada de 0 a 10 centímetros donde el médico marca en el punto que cree se asemeje al estado global de salud del paciente considerando todas las variables clínicas. El lado izquierdo representa mejor estado mientras que el lado derecho peor.

Conteo de articulaciones dolorosas

Evalúa el número de articulaciones dolorosas en pacientes con AR. Consiste en una imagen donde están encerradas en círculos las articulaciones típicamente afectadas por la AR: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros y rodillas. Se evalúa cada articulación y se marca con una equis aquellas que estén dolorosas. Se

suma el número de articulaciones afectadas y se obtiene el resultado que puede ir de 0 a 28.

Conteo de articulaciones tumefactas

Evalúa el número de articulaciones dolorosas en pacientes con AR. Es igual al conteo de articulaciones dolorosas, pero en este caso se evalúa cada articulación en busca de tumefacción.

3.3.3 Equipo

Báscula mecánica con tallímetro para registrar el peso en kilos y la talla en metros con el fin de calcular el IMC.

3.4 Base y análisis de los datos

Los datos se organizaron en una base de datos de Excel que luego fue cargada en el programa estadístico SPSS V. 22 en el cual se realizó el análisis de la información. Para la descripción de las variables se utilizaron frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar (DE), máximo y mínimo. Se calcularon medidas de riesgo y correlaciones para analizar los factores que influyeron en las comorbilidades, la capacidad funcional y la calidad de vida. Para las comparaciones cuantitativas se empleó el test T de Student con diferencia de medias (Dm). Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó el test de chi cuadrado y se calcularon los odds ratios para los predictores potenciales. En las correlaciones de variables continuas se utilizó la correlación de Spearman. La significancia estadística fue de 0,05 y el intervalo de confianza (IC) 95%.

3.5 Aspectos éticos

Para ser parte de la investigación los pacientes firmaron un consentimiento informado (anexo). Previo a esto se explicó al paciente la metodología y la finalidad de la investigación. Se respetó la autonomía y las decisiones de los pacientes sobre si participar o no, o cualquier cambio de opinión que tuvieron a lo largo del proceso investigativo. Los nombres de los pacientes fueron obviados para mantener la anonimidad de ellos. La información obtenida fue confidencial y de uso exclusivo de este trabajo. Los resultados obtenidos de esta investigación se darán a conocer a los pacientes que participaron si esto fuera su deseo.

3.6 Aspectos legales

La Constitución del Ecuador en el artículo 32 establece que la salud es un derecho que garantiza el Estado a través del acceso a programas y acciones que incluyen promoción y atención integral de salud. En el artículo 361 se establece que el Ministerio de Salud Pública es la entidad responsable de normar y regular todas estas actividades.

La Ley Orgánica de la Salud del Ecuador en el artículo 6 incluye dentro de las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública la participación en la investigación y desarrollo de la ciencia. En el artículo 208 se describe que esta función debe estar sujeta a principios bioéticos y de derechos, previo consentimiento informado y de acuerdo a normas de confidencialidad.

Actualmente el sistema de salud se basa en Modelo de Atención Integral de Salud con enfoque Familiar, Comunitario e Intercultural que utiliza la estrategia de Atención Primaria de Salud Renovada para mejorar las

condiciones de salud del país. Este modelo también enfatiza la importancia de fortalecer la investigación ya que la producción de conocimientos contribuye al mejoramiento de la salud y calidad de vida de las personas.

En estos textos legales se resalta la importancia de los programas de salud, el papel de la investigación como herramienta de desarrollo y los principios bajo los cuales se debe accionar. Estos aspectos fueron tomados en consideración para la elaboración de la presente investigación.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados

4.1.1 Datos demográficos

Se incluyeron 186 pacientes con una edad media de 51 años (20-90 $\pm 13,8$): 89,8% (167) mujeres y 10,2% (19) hombres. La mayoría de la población fue mestiza 94,6% (176), provino de zonas urbanas 86,0% (160) y estaban casados 49,5% (92). En cuanto a la ocupación 52,7% (98) se dedicaban a quehaceres domésticos. Los datos demográficos se resumen en la tabla 3:

Tabla 3. Datos demográficos de la población

	Frecuencia	Porcentaje
SEXO		
Femenino	167	89,8
Masculino	19	10,2
ETNIA		
Mestiza	176	94,6
Blanca	7	3,8
Afroecuatoriana	3	1,6
ESTADO CIVIL		
Casado	92	49,5
Unión libre	32	17,2
Soltero	30	16,1

Viudo	17	9,1
Divorciado	15	8,1
OCUPACIÓN		
Quehaceres domésticos	98	52,7
Trabaja	79	42,5
No trabaja	8	4,3
Estudiante	1	0,5
INSTRUCCIÓN		
Analfabeto	1	0,5
Primaria	53	28,5
Secundaria	59	31,7
Bachillerato	21	11,3
Superior	52	28,0
PROCEDENCIA		
Urbana	160	86,0
Rural	26	14,0
HÁBITOS		
Tabaquismo	22	11,8
Alcohol	9	4,8

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.2 Características de la enfermedad

La edad media de comienzo de la enfermedad fue de $40,5 \pm 13,1$ años (20-89), con un retraso hasta la visita con el especialista de alrededor de $21,5 \pm 31,6$ meses (1-216) y una duración de la enfermedad de $8,8 \pm 6,3$ años (2-36). 89,2% (166) de los pacientes fueron seropositivos para FR positivo y 69,9% (130) para anti-CCP. Los pacientes presentaron niveles elevados de

VSG y PCR con una media baja de articulaciones dolorosas y tumefactas. Los marcadores de actividad de la enfermedad se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Marcadores inflamatorios y de actividad de la enfermedad

	Media	DE	Mínimo-Máximo
VSG (mm/h)	37,1	15,8	2-97
PCR (mg/L)	14,5	19,8	0,4-42,4
DAS-28	3,1	1,4	0,7-7,5
Articulaciones dolorosas	2	4	0-24
Articulaciones tumefactas	2	4	0-24
EVA del paciente	3,4	2,8	0-10
EVA del médico	2,7	2,5	0-10
PHQ-9	5,3	5,4	0-24

Fuente: Elaborado por María José Intriago

De acuerdo al DAS-28, 42,5% (79) pacientes estuvieron en remisión, 16,7% (31) actividad baja, 33,9% (63) actividad moderada y 7,0% (13) actividad alta.

4.1.3 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones articulares comenzaron en 51,1% (95) de los pacientes en forma insidiosa y principalmente con distribución poliarticular simétrica 86,6% (161). Además 10,2% (19) de los pacientes presentaron nódulos reumatoides y 40,3% (75) erosiones en las radiografías (tabla 5):

Tabla 5. Características del compromiso articular

	Frecuencia	Porcentaje
Inicio insidioso	95	51,1

Inicio agudo	91	48,9
Poliarticular simétrico	161	86,6
Poliarticular asimétrico	21	11,3
Oligoarticular	4	2,1
Nódulos reumatoides	19	10,2
Erosiones radiográficas	75	40,3

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Las manifestaciones extraarticulares más comunes fueron rigidez matutina 46,8% (87), xeroftalmía 46,8% (87) y xerostomía 41,9% (78). La figura 2 muestra las otras manifestaciones extraarticulares reportadas que incluyeron fatiga, mialgias, pérdida de apetito, pérdida de peso, fiebre y fenómeno de Raynaud.

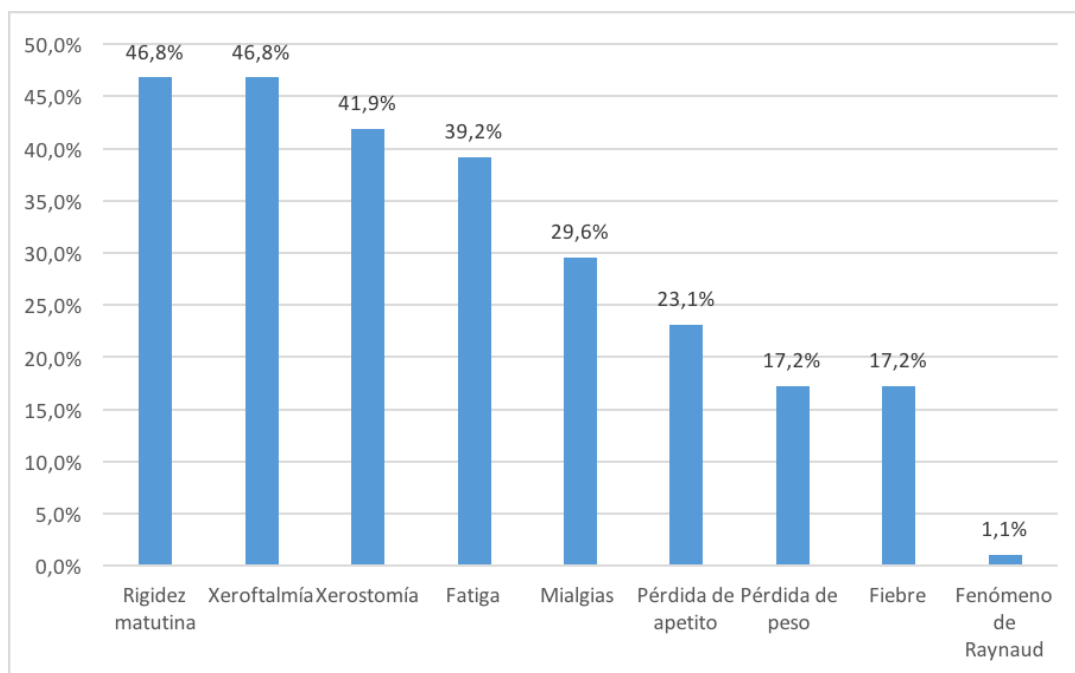


Figura 2. Manifestaciones extraarticulares de la AR

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.4 Tratamiento

Los fármacos empleados con mayor frecuencia fueron corticoides 68,8% (128), MTX 66,7% (124) y AINES 49,5% (92). Algunos pacientes también utilizaron antimaláricos, SSZ, LEF y biológicos (Figura 3).

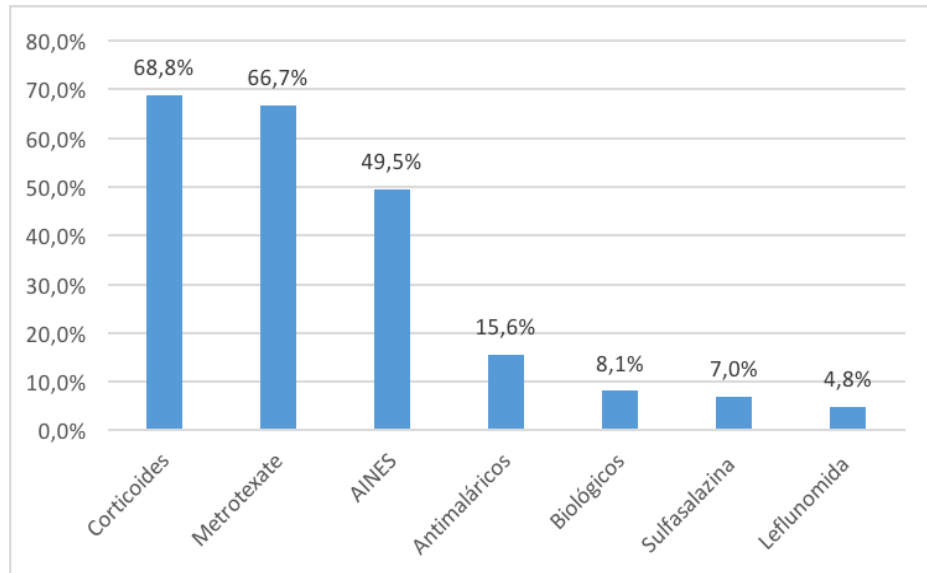


Figura 3. Tratamiento de la AR

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.5 Comorbilidades

El promedio de comorbilidades por paciente fue de $2,3 \pm 1,6$, siendo lo mínimo 0 y 7 lo máximo. Solo 12,9% (24) de los pacientes no presentaron ninguna comorbilidad.

Como se observa en la figura 4, 87,1% (162) de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, de éstos la mayoría, 24,7% (46) presentaron 3 comorbilidades.

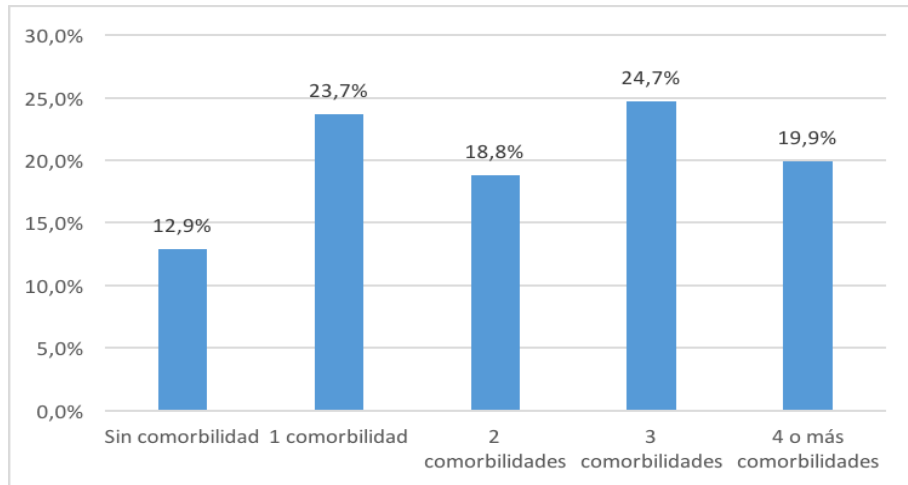


Figura 4. Número de comorbilidades por paciente

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Las personas con más número de comorbilidades fueron de mayor edad como lo muestra la figura 5 ($p < 0,05$).

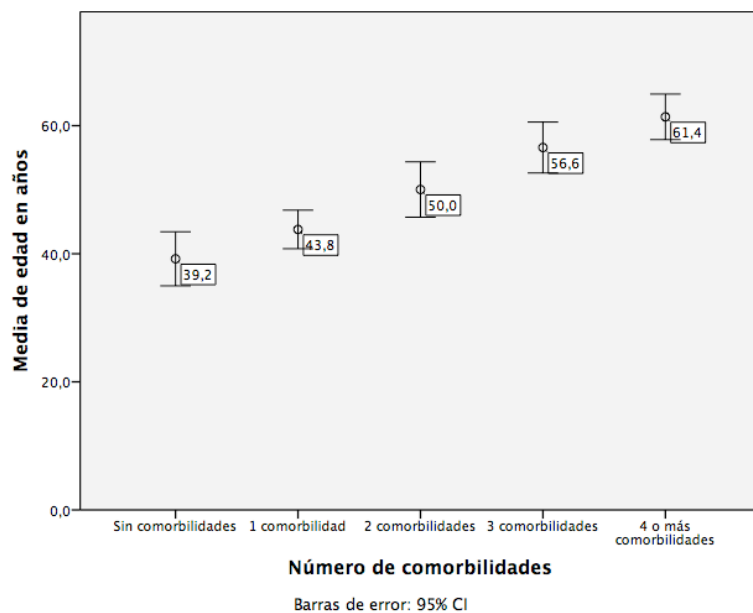


Figura 5. Edad media de los pacientes según el número de comorbilidades

Fuente: Elaborado por María José Intriago

La edad media de los pacientes sin comorbilidades fue de 39,2±9,9 años, mientras que en los pacientes que presentaron una o más comorbilidades fue de 52,8±13,4 años (Dm -13,6 IC 7,9:18,2 p<0,05).

La figura 6 muestra las diez comorbilidades que se encontraron en los pacientes con sus respectivos porcentajes. La comorbilidad más común fue la dislipidemia con 48,9% (91) seguida por depresión 42,5% (79) e hipertensión arterial 38,2% (71). Solo 2,7% (5) reportaron cardiopatía isquémica y aún menos, 1,6% (3) infecciones.

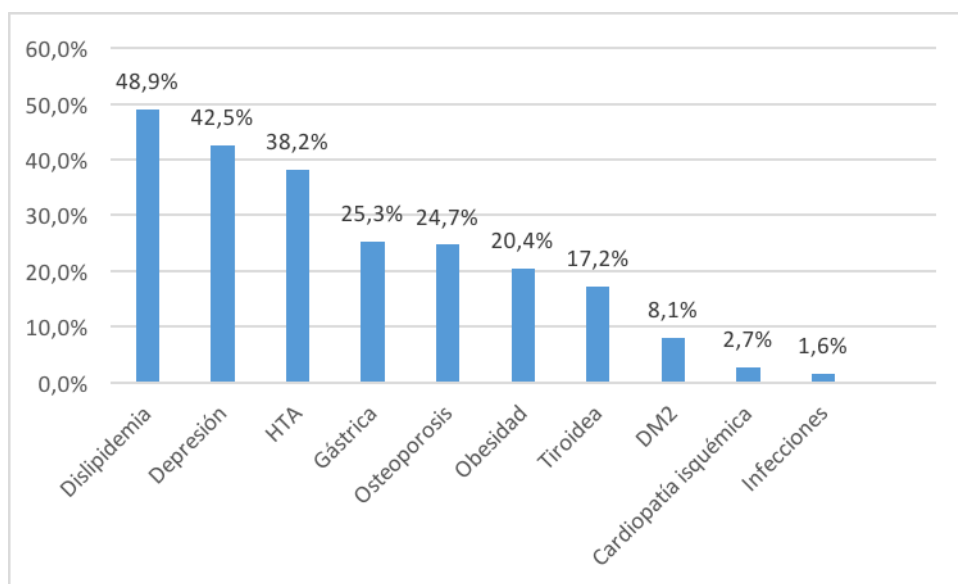


Figura 6. Comorbilidades en pacientes con AR

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Ningún paciente refirió antecedentes de neoplasias ni enfermedad pulmonar. Todos los casos de enfermedad tiroidea correspondieron a hipotiroidismo. Los 3 pacientes con infecciones refirieron que se trataba de infecciones de vías urinarias. En cuanto a la dislipidemia, 41,9% (78) de los pacientes tuvieron colesterol total elevado, 26,9% (50) colesterol LDL

elevado, 15,6% (29) hipertrigliceridemia y 9,6% (18) niveles bajos de colesterol HDL.

4.1.6 Capacidad funcional y calidad de vida

En cuanto a calidad de vida el valor medio del RAQoL fue de $7,2 \pm 7,8$ (0-28). En el HAQ-DI la media fue de $0,8 \pm 0,8$ (0-3), 26,9% (50) tenían discapacidad funcional y 1,6% (3) discapacidad severa (figura 7).

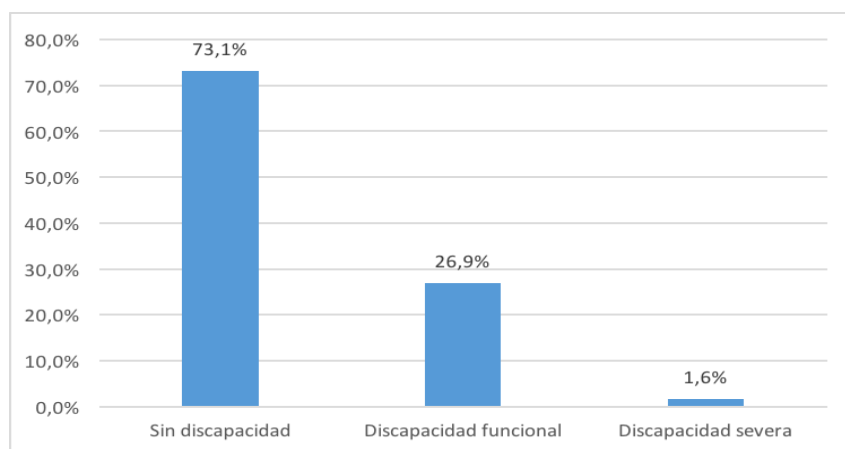


Figura 7. Discapacidad según el cuestionario HAQ-DI

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.7 Factores relacionados con cardiopatía isquémica

La tabla 6 muestra las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a cardiopatía isquémica. De los 5 pacientes con cardiopatía isquémica 3 (60%) eran hombres, 2 (40%) diabéticos, 4 (80%) obesos, 4 (80%) fumadores, y 5 (100%) hipertensos ($p < 0,05$). La media de edad para las personas sin cardiopatía isquémica fue de $50,7 \pm 13,7$ años en comparación con $64,6 \pm 2,3$ años para los pacientes con cardiopatía isquémica (Dm -13,9 IC 95% -26,1: -1,7 $p < 0,05$).

Tabla 6. OR de los factores relacionados con cardiopatía isquémica

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	15,4	2,4-99,5	0,003
HTA	19,1	1,2-150,9	0,047
DM2	8,6	1,3-56,2	0,024
Obesidad	17,2	1,8-159,6	0,012
Tabaco	36,2	3,8-341,8	0,001

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.8 Factores relacionados con HTA

De los 71 pacientes hipertensos 10 (14,1%) eran diabéticos, 22 (31,0%) obesos y 14 (19,7%) fumadores ($p < 0,05$). Los OR de estos factores se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. OR de los factores relacionados con HTA

Variable	OR	IC 95%	p
DM2	3,6	1,2-11,0	0,024
Obesidad	2,8	1,3-5,8	0,006
Tabaco	3,3	1,3-8,3	0,011

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Los pacientes con HTA tuvieron una edad media de $61,8 \pm 11,3$ años en comparación con aquellos sin HTA, $44,3 \pm 10,5$ años (Dm -17,5 IC -20,7: -14,2 $p < 0,05$). La VSG también fue significativamente mayor en los pacientes hipertensos ($40,9 \pm 18,1$ mm/h) versus los no hipertensos ($35,1 \pm 14,1$ mm/h) (Dm -5,7 IC -11,1: -0,5 $p < 0,05$).

4.1.9 Factores relacionados con dislipidemia

Las personas con dislipidemia tuvieron mayor edad ($53,7 \pm 11,7$ años) que aquellos sin dislipidemia ($48,4 \pm 15,1$ años) (Dm $-5,3$ IC $-9,1$: $-1,2$ $p < 0,05$). De los 91 pacientes con dislipidemia 14 (15,4%) eran hombres y 70 (76,9%) tomaban corticoides ($p < 0,05$). La tabla 8 muestra estos OR.

Tabla 8. OR de los factores relacionados con dislipidemia

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo Masculino	3,2	1,1-9,5	0,023
Corticoides	2,1	1,1-4,0	0,020

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.10 Factores relacionados con DM2

Los pacientes con DM2 tuvieron una media de edad de $57,7 \pm 10,6$ años en comparación con aquellos sin DM2 $50,4 \pm 13,8$ años (Dm $-7,3$ IC $-14,5$: $-0,1$ $p < 0,05$).

4.1.11 Factores relacionados con obesidad

No se encontraron otras asociaciones para obesidad a más de las previamente descritas (cardiopatía isquémica e HTA).

4.1.12 Factores relacionados con depresión

Los pacientes con depresión presentaron significativamente mayor número de comorbilidades, DAS-28, recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, EVA del paciente y EVA del médico como lo refleja la tabla 9:

Tabla 9. Comparación de medias de las variables relacionadas a depresión

	DEPRESIÓN		Diferencia de medias (IC95%)
	Sí	No	
Número de comorbilidades (media ± DE)	2,9 ±1,3	1,8 ±1,6	-1,1 (-1,6: -0,7) p≅0,000
DAS-28 (media ± DE)	3,3 ±1,6	2,8 ±1,1	-0,5 (-0,9: -0,1) p≅0,000
Articulaciones dolorosas (media ± DE)	3,3 ±5,1	1,3 ±2,2	-2,0 (-3,1: -0,9) p≅0,000
Articulaciones tumefactas (media ± DE)	3,8 ±5,1	1,4 ±2,2	-2,4 (-3,5: -1,4) p≅0,000
EVA paciente (media ± DE)	4,4 ±2,9	2,6 ±2,4	-1,8 (-2,5: -1,0) p≅0,000
EVA médico (media ± DE)	3,6 ±2,8	2,1 ±2,1	-1,5 (-2,2: -0,9) p≅0,000

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.13 Factores relacionados con osteoporosis

De los 46 pacientes con osteoporosis 10 (21,7%) fumaban (OR 2,9 IC 1,2:7,4 p<0,05). Los pacientes con osteoporosis tuvieron una edad media mayor (65,9±10 años) en comparación a aquellos sin osteoporosis (46,1±11 años) (Dm -19,8 IC -23,3: - 16,1 p<0,05).

4.1.14 Factores relacionados con otras comorbilidades

Las infecciones se relacionaron a DM2. De los 3 pacientes que refirieron infecciones 2 (66,6%) tenían diabetes (OR 26,1 IC 2,2:307,9 $p < 0,05$). No se encontró ningún factor relacionado con enfermedad tiroidea ni gástrica.

4.1.15 Efecto de las comorbilidades en la capacidad funcional

La puntuación HAQ-DI fue mayor en los pacientes con mayor número de comorbilidades como lo muestra la figura 8 ($p < 0,05$). La media de HAQ-DI en pacientes sin comorbilidades fue de $0,3 \pm 0,5$ versus $0,9 \pm 0,8$ de los pacientes con una o más comorbilidades (Dm $-0,6$ IC $-0,9$: $-0,3$ $p < 0,05$).

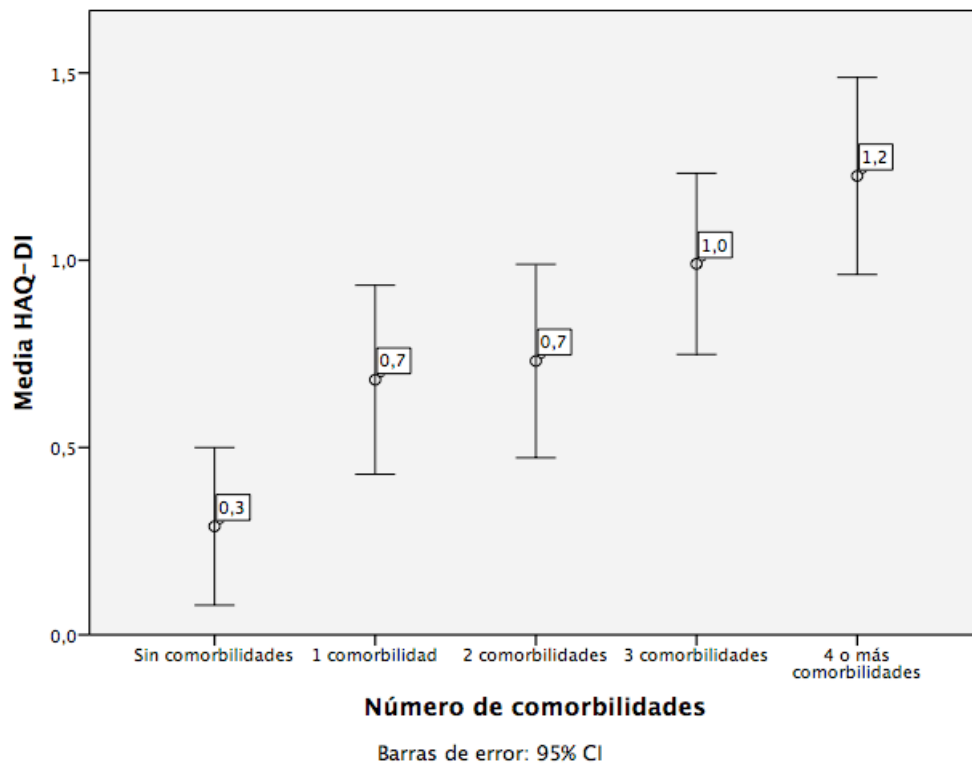


Figura 8. HAQ-DI según el número de comorbilidades

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Al analizar a los pacientes según la presencia de discapacidad, la media de comorbilidades en los pacientes con discapacidad funcional fue de $3,0 \pm 1,5$ versus $2,0 \pm 1,5$ en aquellos sin discapacidad (Dm -1,0 IC-1,5: -0,5 $p < 0,05$).

La tabla 10 muestra las diferencias en HAQ-DI según las comorbilidades. De éstas las que alcanzaron significancia estadística fueron HTA, DM2 y depresión ($p < 0,05$).

Tabla 10. Diferencia de medias de HAQ-DI de acuerdo a comorbilidades

	Comorbilidad		Diferencia de medias (IC95%)
	Sí	No	
HTA (media HAQ-DI)	1,1 \pm 0,9	0,7 \pm 0,7	-0,4 (-0,6: -0,2) $p=0,001$
DM2 (media HAQ-DI)	1,3 \pm 0,9	0,8 \pm 0,8	-0,5 (-0,9: -0,1) $p=0,026$
Depresión (media HAQ-DI)	1,2 \pm 0,8	0,5 \pm 0,7	-0,7 (-0,9: -0,5) $p=0,000$
Cardiopatía isquémica (media HAQ-DI)	0,2 \pm 0,5	0,8 \pm 0,8	-0,6 (-1,5: -0,1) $p=0,055$
Enfermedad tiroidea	0,9 \pm 0,7	0,8 \pm 0,8	-0,1 (-0,2: 0,4) $p=0,625$
Enfermedad gástrica	1,0 \pm 0,8	0,8 \pm 0,8	-0,2 (-0,1: 0,5) $p=0,095$
Infecciones	0,9 \pm 0,7	0,8 \pm 0,8	-0,1 (-0,8: 1,0) $p=0,846$
Osteoporosis	1,0 \pm 0,8	0,8 \pm 0,8	-0,2 (-0,1: 0,5) $p=0,066$
Obesidad	0,9 \pm 0,8	0,8 \pm 0,8	-0,1 (-0,1: 0,4) $p=0,358$
Dislipidemia	0,8 \pm 0,7	0,8 \pm 0,9	-0,0 (-0,2: 0,2) $p=0,816$

Fuente: Elaborado por María José Intriago

De los 50 pacientes con discapacidad funcional, 27 (54,0%) eran hipertensos, 9 (18,0%) diabéticos, 35 (70,0%) tenían depresión ($p < 0,05$). Los OR se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. OR de las comorbilidades relacionadas con discapacidad funcional

Variable	OR	IC 95%	p
HTA	2,5	1,2-4,7	0,007
DM2	4,8	1,5-14,1	0,005
Depresión	4,9	2,4-9,8	0,000

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.16 Efecto de las comorbilidades en la calidad de vida

En cuanto a la calidad de vida, la puntuación de RAQoL aumentó de acuerdo al número de comorbilidades como se observa en la figura 9 ($p < 0,05$).

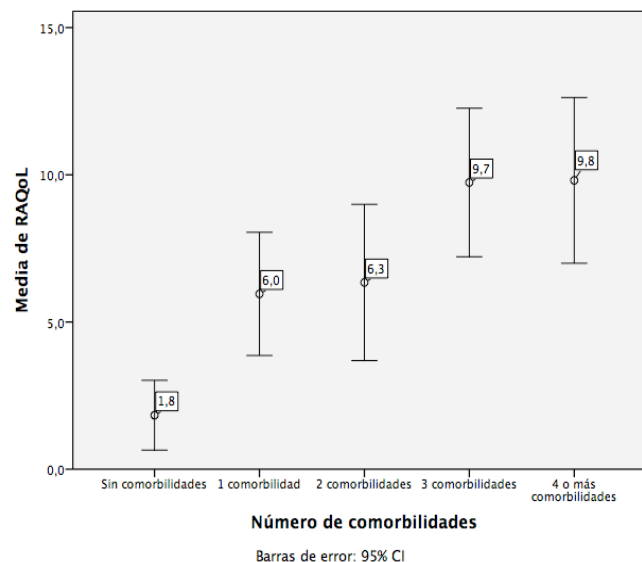


Figura 9. Media de RAQoL según el número de comorbilidades

Fuente: Elaborado por María José Intriago

La media de RAQoL en los pacientes sin comorbilidades fue de $1,8 \pm 2,8$ versus $8,0 \pm 8,0$ en los pacientes con una o más comorbilidades (Dm - 6,2 IC -9,4:-2,9 $p < 0,05$).

La tabla 12 muestra las diferencias en RAQoL según las comorbilidades. De éstas la única que alcanzó significancia estadística fue la depresión ($p < 0,05$).

Tabla 12. Diferencia de medias de RAQoL de acuerdo a comorbilidades

	Comorbilidad		Diferencia de medias (IC95%)
	Sí	No	
HTA (media RAQoL)	8,6 \pm 8,3	6,3 \pm 7,4	-2,3 (-0,1: 4,5) $p = 0,057$
DM2 (media RAQoL)	10,0 \pm 8,7	6,9 \pm 7,7	-3,1 (-1,1: 7,2) $p = 0,150$
Depresión (media RAQoL)	12,4 \pm 8,7	3,4 \pm 4,2	-9,0 (-10,8: -7,1) $p = 0,000$
Cardiopatía isquémica (media RAQoL)	6,3 \pm 3,0	7,4 \pm 7,8	-1,1 (-9,7: 8,0) $p = 0,822$
Enfermedad tiroidea (media RAQoL)	7,4 \pm 7,1	7,1 \pm 8,0	-0,3 (-2,7: 3,3) $p = 0,851$
Enfermedad gástrica (media RAQoL)	8,6 \pm 8,1	6,7 \pm 7,7	-1,9 (-0,7: 4,5) $p = 0,146$
Infecciones (media RAQoL)	6,3 \pm 3,1	7,2 \pm 7,9	-0,9 (-9,9: 8,2) $p = 0,848$
Osteoporosis (media RAQoL)	7,8 \pm 8,5	7,0 \pm 7,7	-0,8 (-1,8: 3,4) $p = 0,562$
Obesidad (media RAQoL)	7,4 \pm 8,2	7,1 \pm 7,8	-0,3 (-2,5: 3,1) $p = 0,828$
Dislipidemia (media RAQoL)	7,3 \pm 7,5	7,1 \pm 8,2	-0,1 (-2,0: 2,5) $p = 0,854$

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.17 Otros factores relacionados con la capacidad funcional

Las mujeres tuvieron mayor puntuación en el HAQ-DI ($0,9 \pm 0,8$) que los hombres ($0,4 \pm 0,6$) (Dm $-0,5$ IC $-0,8$: $-0,1$ $p < 0,05$). Los pacientes con discapacidad tuvieron una media de edad mayor ($55,3 \pm 13,4$ años) que los pacientes sin discapacidad ($49,4 \pm 13,6$ años) (Dm $-5,9$ IC $-10,2$: $-1,3$ $p < 0,05$).

En la tabla 13 se muestran las variables clínicas que tuvieron relación significativa con el HAQ-DI. Como se evidencia los pacientes con mialgias y erosiones presentaron medias de HAQ-DI mayores que los pacientes sin estas características ($p < 0,05$).

Tabla 13. Variables clínicas relacionadas al HAQ-DI

	Sí	No	Diferencia de medias (IC95%)
Mialgias (media HAQ-DI)	$1,1 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,7$	$-0,4$ ($-0,6$: $-0,2$) $p = 0,001$
Erosiones (media HAQ-DI)	$1,1 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,7$	$-0,5$ ($-0,7$: $-0,3$) $p = 0,000$

Fuente: Elaborado por María José Intriago

La tabla 14 muestra los OR de estas dos variables para el desarrollo de discapacidad funcional. De los 50 pacientes con discapacidad funcional, 22 (44,0%) presentaron mialgias y 31 (62%) erosiones ($p < 0,05$).

Tabla 14. OR de las variables clínicas relacionadas a discapacidad funcional

Variable	OR	IC 95%	p
Mialgias	2,5	1,2-4,8	0,010
Erosiones	3,4	1,7-6,7	0,000

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Los pacientes con mayor actividad de la enfermedad tuvieron medias de HAQ-DI mayores como muestra la figura 10. La media del HAQ-DI en los pacientes en remisión fue de $0,5 \pm 0,6$ versus $1,0 \pm 0,9$ en los pacientes con cualquier grado de actividad de la enfermedad (Dm $-0,5$ IC $-0,7:-0,3$ $p < 0,05$).

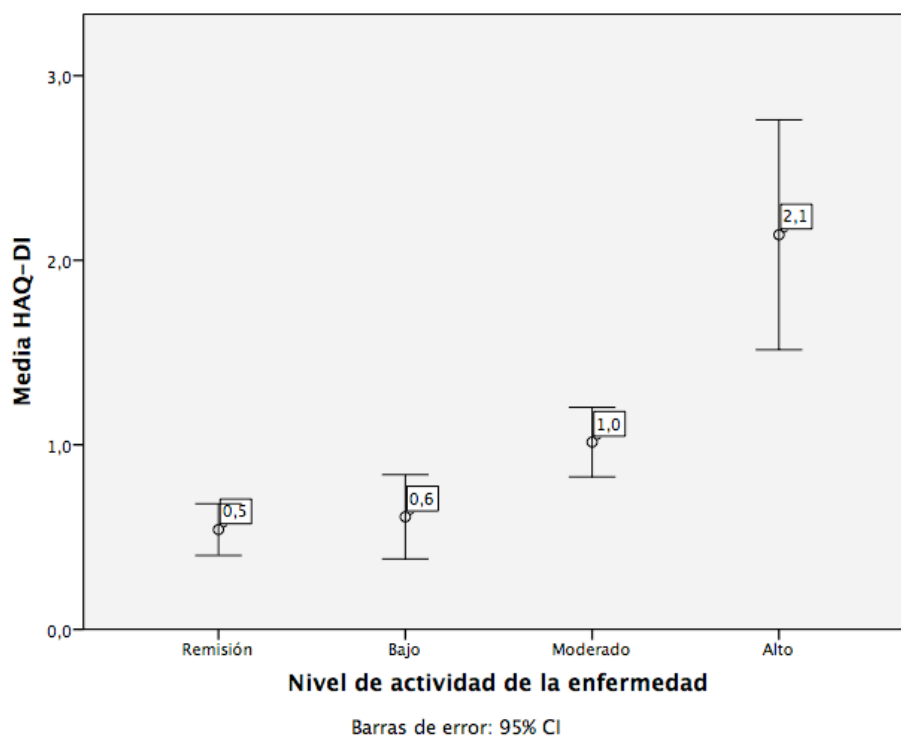


Figura 10. HAQ-DI según la actividad de la enfermedad

Fuente: Elaborado por María José Intriago

Las personas con discapacidad funcional tuvieron niveles más altos de VSG, PCR, DAS-28, articulaciones dolorosas, articulaciones tumefactas, EVA paciente y EVA médico ($p < 0,05$) como se observa en la tabla 15.

Tabla 15. Marcadores de actividad de la enfermedad relacionados a discapacidad funcional

	Discapacidad funcional		Diferencia de medias (IC95%)
	Si	No	

VSG (media en mm/h)	44,4 ±17,6	34,6 ±14,4	-9,8 (-15,5: -4,2) p=0,001
PCR (media en mg/dL)	23,1 ±23,5	11,7 ±17,7	-11,4 (-18,3: -4,4) p=0,002
DAS-28 (media)	4,1 ±1,5	2,7 ±1,1	-1,4 (-1,8: -1,0) p=0,011
Articulaciones dolorosas (media)	4,5 ±5,8	1,3 ±2,3	-3,2 (-4,4: -2,0) p=0,000
Articulaciones tumefactas (media)	5,5 ±5,8	1,3 ±2,1	-4,1 (-5,2: -3,0) p=0,000
EVA paciente (media)	5,9 ±2,5	2,4 ±2,3	-3,5 (-4,2: -2,7) p=0,000
EVA médico (media)	5,1 ±2,5	1,9 ±1,9	-3,2 (-3,9: -2,5) p=0,000

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.1.18 Otros factores relacionados con la calidad de vida

La presencia de mialgias, xeroftalmía, xerostomía, fatiga, erosiones y rigidez matutina se relacionó a mayor puntuación en el RAQoL ($p < 0,05$) (tabla 16).

Tabla 16. Variables clínicas que influyeron en RAQoL

	Manifestación		Diferencia de medias (IC95%)
	Sí	No	
Mialgias (media RAQoL)	11,1 ±8,8	5,5 ±6,8	-5,6 (-7,9: -3,2) p=0,000
Xeroftalmía (media RAQoL)	8,6 ±8,5	5,9 ±7,0	-2,7 (-4,8: -0,4) p=0,022
Xerostomía (media RAQoL)	8,6 ±8,5	6,2 ±7,2	-2,4 (-4,7: -0,1) p=0,036
Fatiga (media RAQoL)	9,9 ±8,3	5,4 ±6,9	-4,5 (-6,8: -2,4) p=0,000
Erosiones (media RAQoL)	9,6 ±8,6	5,5 ±6,8	-4,1 (-6,2: -1,8) p=0,000

RAQoL)			
Rigidez matutina (media RAQoL)	8,5 ±8,8	6,0 ±6,7	-2,5 (-4,7: -0,2) p=0,028

Fuente: Elaborado por María José Intriago

La media del RAQoL fue mayor en pacientes con actividad de la enfermedad más alta como se muestra en la figura 11 ($p < 0,05$). Los pacientes en remisión tuvieron una media de RAQoL de $3,7 \pm 5,2$ versus aquellos que presentaron enfermedad activa $9,8 \pm 8,5$ (Dm $-6,1$ IC $-8,3$: $-4,0$ $p < 0,05$).

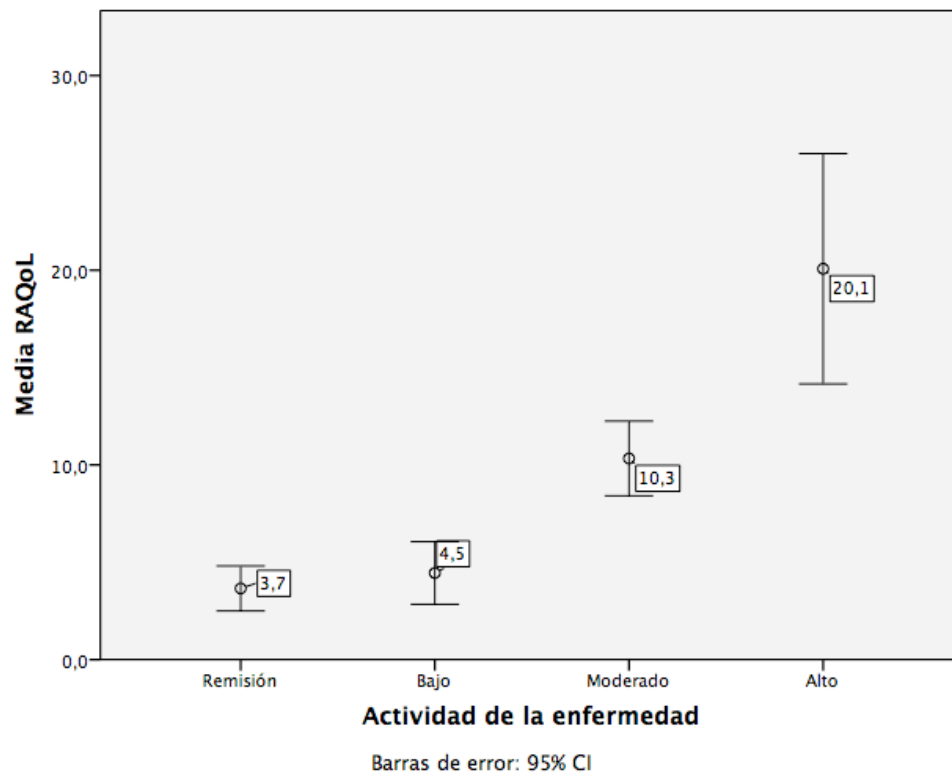


Figura 11. RAQOL según actividad de la enfermedad

Fuente: Elaborado por María José Intriago

El RAQoL también fue proporcional a la VSG, PCR, recuento de

articulaciones dolorosas, recuento de articulaciones tumefactas, EVA del paciente y EVA del médico ($p < 0,05$).

La figura 17 muestra como a mayor puntuación de HAQ-DI, mayor es la puntuación en el RAQoL ($p < 0,05$). Los pacientes con discapacidad funcional tuvieron un RAQoL medio de $15,6 \pm 8,3$, versus $4,1 \pm 4,8$ en los pacientes sin discapacidad (Dm -11,5 IC -13,5: -9,5 $p < 0,05$).

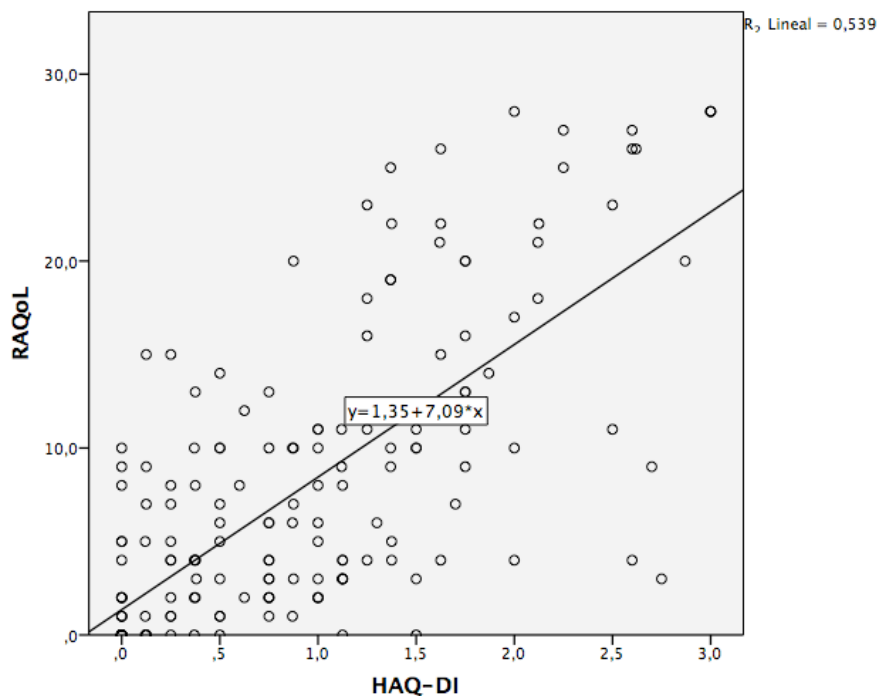


Figura 12. Relación entre RAQoL y HAQ-DI

Fuente: Elaborado por María José Intriago

4.2 Discusión de Resultados

Los pacientes con AR incluidos en este estudio presentaron características epidemiológicas similares a la cohorte del Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide⁹³ (GLADAR) que incluyó 1059 pacientes de 14 países de América Latina. Respecto a los datos

demográficos predominaron en ambos la etnia mestiza, sexo femenino, procedencia urbana y casados. La enfermedad apareció alrededor de los 40 años y principalmente con compromiso poliarticular simétrico. La prevalencia de fatiga, fiebre y nódulos reumatoides fue similar en ambas cohortes, pero en este estudio hubo mayor prevalencia de síndrome Sicca, erosiones y mialgias, mientras que en GLADAR predominó la rigidez matinal. El FR fue positivo en más pacientes de este estudio. El tratamiento no difirió a excepción de en el uso de antimaláricos y AINEs que fue mayor en GLADAR. Las medidas de actividad de la enfermedad fueron menores en nuestro estudio. La tabla 17 muestra la comparación de ambas cohortes.

Tabla 17. Comparación de características demográficas con el estudio GLADAR

	Ecuador 2016 n= 186	GLADAR 2006 n=1059
Datos generales %		
Mestizos	95	43
Blancos	4	31
Femenino	90	85
Masculino	10	15
Urbana	86	90
Rural	14	10
Casado-unido	67	64
Soltero	16	22
Separado-viudo	17	14
Edad de aparición de la enfermedad en años	41	46
Duración de la enfermedad en meses	106	6

Manifestaciones clínicas %		
Poliartritis simétrica	87	95
Rigidez matinal	47	88
Fatiga	40	43
Síndrome Sicca	47	14
Fiebre	18	12
Erosiones	40	25
Mialgias	30	11
Nódulos reumatoideos	10	6
Inmunología %		
FR	89	76
Tratamiento %		
MTX	67	61
Antimaláricos	16	32
SSZ	7	7
LEF	5	4
AINES	50	86
Corticoides	69	64
Biológicos	8	4
Actividad de la enfermedad (media)		
HAQ-DI	0,8	1,2
DAS-28	3,1	6,2
EVA paciente	3,4	5,5
EVA médico	2,7	5,0
Articulaciones dolorosas	2	14
Articulaciones tumefactas	2	9

Fuente: Elaborado por María José Intriago

El porcentaje de pacientes con comorbilidades en este estudio fue alto y la mayoría presentó más de una comorbilidad (63,4%). Esto fue mayor a lo encontrado en el estudio de Hyrich, Symmons, Watson y Silman⁹⁴ en el cual 58% de los pacientes presentaron comorbilidades pero sólo 25% más de una. En general, cada paciente tuvo en promedio 2,3 comorbilidades lo cual aumentó con la edad. En el estudio de Tiippana-Kinnunen, Kautiainen, Paimela y Leirisalo-Repo⁹⁵ la edad también fue un determinante en el número de comorbilidades. Contrario a esto, Huscher y colaboradores⁹⁶ encontraron que era la mayor duración y no la mayor edad la que llevaba a una mayor frecuencia de enfermedades concomitantes.

Las principales comorbilidades en este estudio fueron dislipidemia, depresión e HTA. Cifras similares de dislipidemia (52%) e HTA (30%) se vieron en el estudio de Tiippana y colegas⁹⁵. La depresión (6%), enfermedad gástrica (8%) y patología tiroidea (5%) fueron menos frecuentes en su estudio, en contraste con la enfermedad CV (14%) que fue más frecuente.

En el estudio de J Al-Bishri y colaboradores⁹⁷ se encontraron datos similares en cuanto a HTA (35,9%) y osteoporosis (25,8%). La diabetes (30,9%) y la cardiopatía isquémica (7%) fueron más frecuentes en su población, mientras que la enfermedad tiroidea (9%), gástrica (10%) y dislipidemia (19,4%) menos frecuentes.

En el estudio COMORA⁸ hubo también una alta prevalencia de HTA 40,4% y dislipidemia 32%, sin embargo solo 15% de los pacientes presentaron depresión. La obesidad o sobrepeso afectó al 50,7% de los pacientes lo cual es casi el doble de lo encontrado en este estudio.

Matcham, Rayner, Steer y Hotopf⁹⁸ reportaron un porcentaje similar de depresión (38,8%) utilizando la definición de depresión según el PHQ-9. Al

emplear los criterios de diagnóstico de trastorno depresivo mayor este porcentaje disminuyó significativamente (16,8%).

Kapetanovic y colaboradores⁹⁹ encontraron que 16% de sus pacientes presentaron infecciones lo cual es 10 veces mayor a lo encontrado en este estudio. En otro estudio¹⁰⁰, las cifras son aún mayores con 65% de pacientes con infecciones confirmadas objetivamente y 48% infecciones que requirieron hospitalización. Doran, Crowson, Pond, O'Fallon y Gabriel⁷² establecieron que los sitios más comunes de infección fueron las articulaciones, huesos, piel y tejidos blandos. En este estudio los 3 casos reportados correspondieron a infecciones de vías urinarias.

En cuanto al perfil de comorbilidades se ha visto que los hombres presentan con mayor frecuencia dislipidemia, DM2 y enfermedad CV; las mujeres tienen tasas más altas de osteoporosis y depresión¹⁰¹. En este estudio la cardiopatía isquémica y dislipidemia fueron más comunes en los hombres. Para las demás comorbilidades no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo.

Los factores de riesgo tradicionales como edad, sexo, HTA, DM2, dislipidemia, tabaquismo, y obesidad son predictores de IAM en pacientes con AR como lo demostraron Wolfe y Michaud¹⁴. Estos mismos factores se asociaron de forma significativa a cardiopatía isquémica en el presente estudio. En contraste a estos hallazgos, se ha reportado una asociación paradójica entre IMC bajo y aumento del riesgo CV¹⁰², lo cual se atribuye al proceso de caquexia reumatoide que se caracteriza por pérdida de masa magra y reemplazo por tejido graso¹⁰³. En los pacientes con AR y enfermedad CV se han encontrado niveles mayores de PCR, fibrinógeno y VSG¹⁰⁴; así como también mayor número de articulaciones tumefactas y dolorosas¹⁰⁵. En este estudio no se encontró asociación con marcadores

inflamatorios ni de actividad de la enfermedad. Los AINES y los corticoides que se han asociado a mayor riesgo CV en ciertos estudios^{106, 107} tampoco constituyeron factores predictores de cardiopatía isquémica en este estudio.

Como ya se mencionó, la HTA se correlacionó con cardiopatía isquémica, y es que se estima que un aumento de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica en pacientes con AR se asociaría a 1572 eventos isquémicos CV adicionales¹⁰⁸. Panoulas y colaboradores¹⁰⁹ reportaron que la HTA se relaciona con edad avanzada, sexo masculino, IMC elevado, tabaquismo, DM2 y niveles elevados de colesterol total y triglicéridos. De estas asociaciones, las que alcanzaron significancia estadística en este estudio fueron edad, DM2, obesidad y tabaquismo. En la AR, el vínculo entre la inflamación y la HTA es el aumento de la rigidez arterial que constituye una de las causas físicas de elevación de presión arterial y que se relaciona a los niveles de PCR y VSG¹¹⁰. En este estudio los niveles de VSG fueron mayores en los pacientes hipertensos pero no hubo diferencia en la PCR. A diferencia de lo encontrado por Panoulas y colaboradores¹⁰⁹, ninguno de los fármacos se relacionó a HTA en este estudio.

Las mujeres reportan generalmente mejor perfil lipídico debido al papel protector de los estrógenos antes de la menopausia¹¹¹. Esta misma tendencia se observó en este estudio ya que la dislipidemia se asoció al sexo masculino y edad avanzada. En pacientes con AR, el estado inflamatorio genera un patrón de dislipidemia que se caracteriza por colesterol total y HDL bajos y triglicéridos elevados¹¹². Estas alteraciones, principalmente la disminución del colesterol HDL, se correlacionan inversamente con los niveles de PCR¹¹³. En el presente estudio el perfil lipídico fue diferente a lo descrito ya que la mayoría de los pacientes tuvieron colesterol total y LDL elevados. Tampoco se halló relación entre los marcadores inflamatorios y la dislipidemia. El uso de corticoides en cambio sí se relacionó a dislipidemia

como en el estudio de Choi y Seeger¹¹⁴ en el cual se demostró que éstos aumentaron los niveles de triglicéridos, colesterol total y HDL. Por otra parte, se ha reportado en pacientes con AR un efecto beneficioso de los corticoides sobre el perfil lipídico al frenar la respuesta inflamatoria¹¹⁵.

En el presente estudio la dislipidemia no mostró influencia significativa sobre la cardiopatía isquémica. En la literatura se ha descrito incluso una relación inversa entre los niveles de lípidos y el riesgo de enfermedad CV en pacientes con AR¹¹⁶. La razón detrás de esta paradoja radica en que la inflamación aumenta el índice aterogénico (colesterol total:colesterol HDL) debido a que la disminución en el colesterol total es menor que la disminución en el HDL¹¹⁷. La respuesta inflamatoria también provoca modificaciones en las estructuras de las lipoproteínas que las vuelven más aterogénicas¹¹⁸.

El único factor de riesgo para DM2 encontrado en este estudio fue la edad. En el estudio de Dessein y Joffe¹¹⁹, la DM2 se relacionó a más de la edad, con otros factores como perímetro abdominal, PCR, VSG y DAS-28. Otro estudio¹²⁰ también halló un nexo entre DM2 y actividad de la enfermedad en término de articulaciones tumefactas y dolorosas, EVA del paciente y valoración global del médico. La base de esta relación radica en que el TNF α puede inducir resistencia a la insulina al actuar directamente sobre su receptor o de forma indirecta al estimular la liberación de ácidos grasos libres en los tejidos periféricos¹¹². A diferencia de los anti-TNF α y la hidroxicloroquina que han demostrado reducir el riesgo de diabetes en pacientes con AR⁶⁶, los corticoides lo aumentan¹⁴, pero ninguna de estas asociaciones se encontraron en este estudio.

La pérdida de movilidad y actividad física debido al dolor y destrucción articular favorece el desarrollo de obesidad en pacientes con AR¹²⁰. Las

personas obesas generalmente reportan mayor actividad de la enfermedad, más dolor y peor estado de salud general¹²¹, sin embargo esto no se evidenció en el presente estudio.

La pérdida ósea en pacientes con AR se relaciona a factores de riesgo tradicionales como edad avanzada, sexo femenino e IMC bajo y a factores propios de la enfermedad como inmovilidad, mediadores inflamatorios y fármacos que afectan el remodelado ósea¹²². En este estudio la osteoporosis fue más frecuente en personas de mayor edad, similar al estudio de Haugeberg, Uhlig, Falch, Halse y Kvien¹²³. No hubo diferencia en relación al sexo, a diferencia del estudio de Yoon y colaboradores¹²⁴ en el cual 57% de las mujeres presentaron osteoporosis versus 28% de los hombres. El tabaquismo influyó en la presencia de osteoporosis como en el estudio de Hafez y colegas¹²⁵ en el cual la osteoporosis fue más común entre los fumadores. A diferencia de lo encontrado por Maghraoui y su grupo de investigadores¹²⁶, en este estudio no se encontró asociación entre osteoporosis y duración de la enfermedad, DAS-28, PCR, ni score de erosiones. Sin embargo, se ha visto que incluso en individuos sanos, niveles elevados de PCR se relacionan a mayor riesgo de fracturas y niveles más altos de marcadores de recambio óseo¹²⁷. Tampoco se encontró relación con el uso de corticoides pero se ha demostrado que éstos se asocian a una pérdida anual de DMO de -1.7 para columna y -1.3 para cuello de fémur¹²⁸.

La enfermedad tiroidea no mostró ninguna asociación con datos demográficos ni propios de la enfermedad. Innala y colaboradores⁹ reportaron hipotiroidismo en 6,3% de sus pacientes con un riesgo global cuatro veces mayor en las mujeres. Se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con AR pero aparte de los antecedentes genéticos, no se han establecido otros factores que predispongan a la presencia concomitante de enfermedad tiroidea y AR⁸⁷.

La edad avanzada, historia de úlceras previas, altas dosis de AINEs y uso concomitante de glucocorticoides o anticoagulantes constituyen factores de riesgo conocidos para la enfermedad péptica⁸³. En este estudio de los 47 pacientes con enfermedad gástrica, 27 es decir 57,4% consumían AINEs; sin embargo, esta relación no alcanzó significancia estadística.

Entre los predictores de infecciones en pacientes con AR descritos en la literatura están la edad, sexo masculino, tabaquismo, leucopenia y DM2¹⁰⁰. De estos factores, el único que logró significancia en esta población fue la DM2. Ciertos factores propios de la enfermedad como manifestaciones extraarticulares, seropositividad de FR, VSG elevada y discapacidad funcional también aumentan el riesgo de infecciones¹⁰⁰ pero tampoco fueron relevantes en este estudio. El MTX, los anti-TNF α y la prednisona en dosis mayores a 10 mg diarios se asociaron con un mayor riesgo de infecciones en el estudio de Greenberg y colaboradores¹²⁹ pero no en este estudio.

Fuller y Shaked¹³⁰ revelaron que el riesgo de depresión entre los pacientes con artritis es mayor en el sexo femenino, estado civil soltero, personas jóvenes, de menor estrato social y aquellos con mayor número de condiciones asociadas. De estos factores, solo el número de comorbilidades jugó un papel importante en la presencia de depresión en este estudio.

En un meta-análisis¹³¹ se demostró que el dolor es uno de los principales contribuyentes a la depresión en pacientes con AR. En concordancia con estos hallazgos, los pacientes con depresión en el presente estudio presentaron mayor EVA del dolor y mayor número de articulaciones dolorosas. La causalidad entre dolor y depresión aún no se establece, la depresión podría reflejar una reacción al dolor de la AR o contribuir de forma negativa a la experiencia del dolor, por lo cual se asume

que la interacción es bidireccional¹³².

Los síntomas depresivos en pacientes con AR se han asociado a marcadores de inflamación sistémica como la PCR¹³³ e índices de actividad de la enfermedad¹³⁴. Kekow y colegas¹³⁵ demostraron, de forma similar al presente estudio, que los pacientes con depresión tuvieron DAS-28 mayor que aquellos sin depresión. Este vínculo entre inflamación y depresión podría explicarse por el efecto de las citoquinas sobre los neurotransmisores. Se ha demostrado que la IL-1 y TNF α pueden reducir los niveles de serotonina al disminuir la disponibilidad de su precursor, el triptófano¹³⁶.

La media del HAQ-DI para toda la población fue de $0,8 \pm 0,8$ lo cual está dentro de los parámetros normales, sin embargo se detectó discapacidad funcional en 26,9% de los pacientes, similar a lo encontrado por Krause y colaboradores¹³⁷ que fue de 28%.

La relación entre las comorbilidades y la capacidad funcional fue evidente y estadísticamente significativa. La media de HAQ-DI fue menor en los pacientes sin comorbilidades y ésta fue aumentando según el número de comorbilidades. Resultados similares fueron presentados por Radner, Smolen y Aletaha¹³⁸ quienes reportaron una media de HAQ-DI de 0,67 para los pacientes sin comorbilidades, 0,80 una o dos comorbilidades, 1,24 tres a cuatro comorbilidades y 1,40 cinco a nueve comorbilidades. Los pacientes con discapacidad también presentaron mayor número de comorbilidades que aquellos sin discapacidad.

En el estudio de Michaud, Qallenstein y Wolfe¹³⁹ las comorbilidades con mayor influencia en el HAQ-DI fueron las cardiacas, pulmonares y psiquiátricas. En este estudio la depresión estuvo relacionada estadísticamente con la capacidad funcional, así como también la HTA y la

DM2.

La relación entre depresión y discapacidad es bidireccional. Se ha demostrado que la depresión se produce luego del deterioro de la capacidad funcional, particularmente con respecto a actividades que un individuo considera importantes como visitar a la familiar o ir de vacaciones. Una reducción del 10% en la capacidad de realizar estas actividades es seguida por un aumento de siete veces en la depresión durante el año siguiente¹⁴⁰. Por otra parte, cambios en 2 a 3 unidades en los cuestionarios de depresión generan cambios significativos en el HAQ-DI¹⁴¹. Esta asociación podría deberse a que la depresión afecta el umbral y la forma de sobrellevar el dolor, y éste constituye el principal determinante de la discapacidad.

Los factores demográficos que influyen en la capacidad funcional son el sexo y la edad⁷⁶. En este estudio, las mujeres presentaron un HAQ-DI medio más alto que los hombres y las personas de mayor edad tuvieron mayor discapacidad.

Se ha establecido que el dolor es el componente con mayor impacto sobre el HAQ-DI y un cambio de 0,5 unidades en el nivel de dolor se asocia a cambios de 0,25 unidades en el HAQ-DI que es lo mínimo que un paciente puede discernir¹⁴¹. En el presente estudio los pacientes con discapacidad tuvieron más articulaciones dolorosas, mayor EVA del dolor y mayor frecuencia de mialgias.

Karpouzas y su grupo de investigación⁷⁶ encontraron una relación entre el HAQ-DI y DAS-28 similar a la encontrada en este estudio. Los pacientes con actividad de la enfermedad alta tuvieron puntuaciones significativamente mayores de HAQ-DI que aquellos con actividad de la

enfermedad baja. En el presente estudio también se demostró que los pacientes con discapacidad tuvieron una media de DAS-28 mayor.

El conteo de articulaciones tumefactas fue mayor en los pacientes con discapacidad. Esto va de acorde al estudio de Hakkinen y colaboradores¹⁴² en el cual el número de articulaciones tumefactas en las extremidades inferiores se relacionó con las subdimensiones del HAQ-DI de caminata y actividades comunes de la vida diaria que necesitan soporte de peso; el número de articulaciones tumefactas de las extremidades superiores influyó en las subdimensiones que requieren alcance o agarre.

Los marcadores inflamatorios VSG y PCR se correlacionaron significativamente con el HAQ-DI y la discapacidad funcional. Wolfe¹⁴¹ encontró algo similar y estableció que un cambio de 60 unidades en la VSG genera cambios significativos en el HAQ-DI.

Aunque las erosiones radiográficas proporcionan una documentación óptima del grado de destrucción articular, se han reportado resultados contradictorios de su correlación con la capacidad funcional¹⁴³. En este estudio, los pacientes con erosiones presentaron puntuaciones de HAQ-DI significativamente mayores, convirtiendo así a las erosiones en predictores de discapacidad funcional en esta población.

Los pacientes con AR reportan menor calidad de vida que otras enfermedades inflamatorias y que controles sanos, siendo el componente físico el más afectado¹⁴⁴.

En este estudio, las comorbilidades influyeron en la calidad de vida de forma significativa. La media de RAQoL fue menor en los pacientes sin comorbilidades y ésta aumentó de acorde al número de comorbilidades.

Ranganath y colaboradores¹⁴⁵ demostraron que cada comorbilidad disminuye en un 28% la calidad de vida de los pacientes con AR. Entre las comorbilidades que más influyen en la calidad de vida están las gastrointestinales, pulmonares, cardiovasculares y neoplasias¹⁴⁶. Otros autores han descrito que los síntomas depresivos son inclusive más importantes que el daño radiográfico o la actividad de la enfermedad como predictores de deterioro en la calidad de vida⁷⁷. En este estudio, la depresión fue la única comorbilidad con impacto significativo sobre la calidad de vida.

Otros factores que se han relacionado a menor calidad de vida son sexo femenino, edad avanzada, desempleo, menor nivel de educación, soltería y mayor actividad de la enfermedad¹¹. Ninguno de los datos demográficos se correlacionó con la calidad de vida en este estudio pero sí la actividad de la enfermedad en términos de VSG, PCR, recuento de articulaciones dolorosas, recuento de articulaciones tumefactas, EVA del paciente, EVA del médico y DAS-28.

La rigidez matutina afectó la calidad de vida del 84% de los pacientes del estudio de Phillips y Dow¹⁴⁷ ya que alteraba el funcionamiento físico de la persona al despertar y le dificultaba llevar a cabo actividades necesarias para su desarrollo normal a lo largo del día. La misma asociación se encontró en este estudio ya que los pacientes con rigidez matutina tuvieron mayor puntuación de RAQoL.

Otras manifestaciones clínicas que se relacionaron con el RAQoL fueron mialgias, xeroftalmía, xerostomía, y fatiga. Todas éstas constituyen manifestaciones somáticas de la AR que resultan molestosas por lo cual afectan negativamente la calidad de vida. Los pacientes con erosiones también tuvieron RAQoL mayor, lo cual podría estar relacionado a una mayor progresión de la enfermedad articular.

La capacidad funcional influyó en la calidad de vida ya que a mayor HAQ-DI, peores puntuaciones de RAQoL. Malm, Bergman, Andersson, Bremander y Larsson¹⁴⁸ cuantificaron esta relación y demostraron que un incremento de 0,25 en el HAQ-DI se asocia a un incremento de 2,0 en el RAQoL. Los pacientes con discapacidad también tuvieron puntuaciones más altas de RAQoL.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La mayor parte de la población correspondió al sexo femenino, etnia mestiza, procedencia urbana, estado civil casado y se dedicaba a quehaceres domésticos. Pocos pacientes reportaron tabaquismo e incluso menor porcentaje consumo de alcohol. La mayoría de pacientes fueron seropositivas para FR. El compromiso articular típico fue poliarticular simétrico e insidioso, con baja frecuencia de nódulos reumatoides y mayor reporte de erosiones radiográficas. Casi la mitad de la población se vio afectada por rigidez matutina y xeroftalmía, mientras que el fenómeno de Raynaud no fue común. Los fármacos más usados fueron corticoides, MTX y AINES.

Las comorbilidades fueron frecuentes e incluso los pacientes reportaron más de una. Casi la mitad de la población tuvo alteraciones en los niveles de lípidos. La comorbilidad psiquiátrica fue la segunda en orden de frecuencia. La HTA también fue frecuente en contraste con el bajo porcentaje de cardiopatía isquémica hallado. Pocos pacientes reportaron infecciones y no se encontraron casos de neoplasias ni enfermedad pulmonar intersticial.

Diversos factores favorecieron el desarrollo de comorbilidades. La cardiopatía isquémica se relacionó al sexo masculino, HTA, DM2, obesidad y tabaquismo. La HTA se asoció a edad avanzada, DM2, obesidad, tabaquismo y VSG elevada. El consumo de corticoides, sexo masculino y edad avanzada contribuyeron al desarrollo de dislipidemia. La DM2 solo se

asoció a edad avanzada. Mayor número de comorbilidades e indicadores de actividad de la enfermedad más altos se asociaron a depresión. La osteoporosis fue más común entre los fumadores y pacientes de mayor edad. La mayoría de los pacientes con infecciones tuvieron DM2.

La cuarta parte de la población presentó discapacidad funcional según el HAQ-DI. Las comorbilidades afectaron negativamente la capacidad funcional. A mayor número de comorbilidades, los pacientes presentaron peor capacidad funcional. La HTA, DM2 y depresión fueron las comorbilidades con mayor asociación. Otros factores que influyeron en la capacidad funcional fueron el sexo, la edad, mialgias, erosiones, DAS-28, VSG, PCR, articulaciones dolorosas, articulaciones tumefactas, EVA del paciente y EVA del médico.

La AR afecta severamente la calidad de vida. Similar a lo ocurrido con la capacidad funcional, la calidad de vida se vio influenciada por las comorbilidades. Los pacientes con mayor número de comorbilidades tuvieron puntuaciones más altas de RAQoL. Los pacientes con depresión reportaron peor calidad de vida. Síntomas como mialgias, xeroftalmía, xerostomía, fatiga y rigidez matutina también se asociaron a menor calidad de vida. Índices de actividad de la enfermedad altos y marcadores inflamatorios elevados contribuyen a peores puntuaciones en RAQoL. La calidad de vida y la capacidad funcional también estuvieron íntimamente relacionadas.

Como se evidenció, los pacientes con AR padecen diversas comorbilidades que influyen negativamente sobre la capacidad funcional y calidad de vida. Este efecto es variable y depende tanto del número como del tipo de comorbilidad, siendo la depresión la comorbilidad con mayor influencia en ambos aspectos.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda el screening sistemático de comorbilidades en pacientes con AR para poder detectarlas de forma temprana y reducir el impacto de las mismas en los distintos desenlaces clínicos. La realización rutinaria de densitometrías cada año o cada dos años permitiría detectar a pacientes que desarrollen osteoporosis o en quienes la densidad mineral ósea esté disminuyendo progresivamente. El cuestionario PHQ-9 aplicado cada consulta detectaría a pacientes con depresión. Así mismo el screening de los factores de riesgo mediante intervenciones sencillas como medición de la presión arterial, cálculo del IMC o exámenes de glicemia y lípidos es útil especialmente en la comorbilidad CV.

Se recomienda también el desarrollo de campañas de prevención de comorbilidades. Para la enfermedad CV se debe hacer énfasis en el abandono del tabaco, dieta saludable, actividad física, mantener un peso adecuado y minimizar los AINEs y corticoides. El riesgo de infecciones disminuye con la vacunación para influenza y neumococo, y la disminución de la dosis de agentes inmunosupresores. El uso de inhibidores de la bomba de protones disminuye el riesgo de gastritis y úlceras. Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen mejor tolerabilidad gastrointestinal por lo que se prefieren en pacientes con enfermedad péptica y cuando se usen con cuidado por el riesgo cardiovascular. La prevención de la osteoporosis incluye minimizar los corticoides y la suplementación con calcio y vitamina D.

Finalmente se sugiere la realización de estudios longitudinales para poder analizar de forma más clara los factores que contribuyen al desarrollo de comorbilidades nuevas una vez que comienza la AR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1):15–25.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–18.
3. Cutolo M, Kitis G, Van Riel P. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):479-88.
4. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008; 67:30–4.
5. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1309.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380(9836):37–43.
7. Murphy L, Bolen J, Helmick CG, Brady TJ. Comorbidities Are Very Common Among People With Arthritis. Poster 43. 20th National Conference on Chronic Disease Prevention and Control, CDC February 2009.
8. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of

- their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1):62–8.
9. Innala L, Sjöberg, C, Möller B, Ljung L, Smedby T. et al. Comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther*. 2016. 28;18:33.
 10. Garip Y, Eser F, Bodur H. Comorbidities in Turkish patients with rheumatoid arthritis: association with the health-related quality of life in terms of disease activity, functional and radiological status, severity of pain, and social and emotional functioning. *ACTA REUMATOL PORT*. 2016;41:344-349
 11. Rupp I, Boshuizen HC, Roorda LD, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos G. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: the role of comorbidity. *J Rheumatol*. 2006; 33(8):1488-95.
 12. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma J, Breedveld F, Boumpaset D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638–43.
 13. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:99–110.
 14. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case- control analysis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2612-2621.
 15. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
 16. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:885–906.

17. Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L; EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(4):312–9.
18. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;50(2):381–8.
19. Maldonado-Cocco J, Citera G. *Reumatología*. 1era. Edic. Azurras; 2010.
20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1576.
21. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:633.
22. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506:376.
23. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012; 44:291.
24. Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016 kew318.
25. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011, 70: 508-511.

26. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Infection and rheumatoid arthritis: still an open question. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:352–7.
27. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:408.
28. Snir O, Widhe M, Hermansson M, von Spee C, Lindberg J, Hensen S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62:44
29. Smolen J, Pitzalis C, Jones S, McKenna F. Think Rheumatoid Arthritis: causes, consequences and management. *EMJ Rheumatol*. 2016;3[1]:66–73.
30. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315.
31. 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* 2010; 62:2569.
32. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LTH, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1543-1544.
33. Highton J, Hessian PA, Stamp L. The Rheumatoid nodule: peripheral or central to rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1385.
34. Myasoedova E1, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38:983.

35. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med* 2011; 40:e31.
36. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1:i61.
37. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*. 2010;5(4):286-291.
38. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):1-6.
39. Scott I, Scott D. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 85): S7-S12.
40. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52
41. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010;103(3):139-146.
42. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors. *Clinical Applications. Disease markers*. 2013;35(6):727-734.
43. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456.
44. Gavrilă B, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? . *Journal of Medicine and Life*. 2016;9(2):144-148.

45. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
46. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1702.
47. Kim HL, Kim D, Jang EJ, Lee MY, Song HJ, Park SY. Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KOREan Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):505-13.
48. Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):769-72
49. Singh JA, Saag KG1, Bridges SL Jr1, Akl EA2, Bannuru RR3, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26
50. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD000957.
51. Crofford L. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013.15(Suppl 3):S2
52. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *International journal of dermatology*. 2010;49(3):239-248

53. Plosker G, Croom K. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825-49.
54. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1132.
55. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20.
56. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7:e30275.
57. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38:10.
58. Dilek N, Poirier N, Hulin P, Coulon F, Mary C, Ville S, et al. Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-cells. *PLoS One* 2013; 8:e83139.
59. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res* 2014; 66:1289.
60. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1895.
61. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid

- arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–9.
62. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268–74.
63. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:45–52.
64. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1):8–14.
65. Pereira I, Mota L, Cruz B, Brenol C, Fronza L, Barros B, et al . Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):474-95.
66. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011; 305(24):2525–31.
67. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4):512–21.
68. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high- grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4):460–9.

69. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R45.
70. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:5–14.
71. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:53–61.
72. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287–93.
73. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis—under- scoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325–7.
74. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1785.
75. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12:532.
76. Karpouzas GA, Dolatabadi S, Moran R, Li N, Nicassio PM, Weisman MH. Correlates and predictors of disability in vulnerable US Hispanics with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:1274–81.
77. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos GA. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol* 2006;35:175–81.

78. van Staa TP, Geuens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12.
79. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol* 2009;15:155–60.
80. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385.
81. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1513–21.
82. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583–91.
83. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2011;48(2):107-111.
84. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, Simsek S, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:229–32

85. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:954–8.
86. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119:39–43
87. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M, Sarzi-Puttini P. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: Prevalence and Clinical Value. *Autoimmunity*. 2008;41:111–5
88. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015;35:445–58.
89. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–22.
90. Agca R, Heslinga S, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes I, Peters J, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775
91. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 182(17):1864–73.
92. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for

- the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11):1515–26.
93. 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. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(7):327–335.
 94. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A, Consortium BCC. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(7):895-898.
 95. Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Comorbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:451–6.
 96. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, et al. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin. Exp. Rheumatol.* 31, 256–262 (2013).
 97. Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, Al-Nofaiey Y, Qutbuddeen H, Al-Harathi S, Subahi S. Comorbidity Profile Among Patients with Rheumatoid Arthritis and the Impact on Prescriptions Trend. *Clinical Medicine Insights Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2013;6:11-18.
 98. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:2136.
 99. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, Geborek P, Saxne T, Eberhardt K. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol* 2010;39:353–9.

100. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294–300.
101. Aurrecochea E, Ilorcadias J, Diezlizuain ML, MCGWIN G, Calvo-alen J. Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 2015. 4: 160.
102. Maradit Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3450–7.
103. Engvall I-L, Elkan A-C, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol*. 2008, 37: 321-328.
104. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3444–9.
105. del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3413–23
106. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *British Medical Journal* 2011; 342: pp. c7086
107. Ruysse-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011; 78: pp. 23-30
108. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients

- with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* , 2003, vol. 30 (pg. 714-9)
109. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1477–82.
 110. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension, *J Hum Hypertens* , 2005, vol. 19 (pg. 149-54)
 111. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF , et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study; Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimised diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S4-S20.
 112. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
 113. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005;32:2311–6.
 114. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005; 53(4): 528-35.
 115. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 842-5.
 116. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of

- serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482–7.
117. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Nightingale P, Smith JP, Griffiths H, et al. Are Lipid Ratios Less Susceptible to Change With Systemic Inflammation Than Individual Lipid Components in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Angiology*. 2011;62(2):167-75.
 118. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2761–2767.
 119. Dessein P, Joffe B. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75.
 120. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE*. 2016. 11(1): e0146991.
 121. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res*. 2013; 65(1):78–87.
 122. Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitas GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013;12:958–66.
 123. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522–30.
 124. Yoon J, Kwon SR, Lim MJ, Joo K, Moon CG, Jang J, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in

- patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Korean J Intern Med.* 2010; 25(4):436-46.
125. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, Moftah SG, Younes TB, Ismail MA. Bone Mineral Density Changes in Patients with Recent-Onset Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2011;4:87-94.
 126. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1303-10.
 127. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, et al. High- sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006;166:2495–501.
 128. Lems WF, Baak MME, van Tuyl LHD, Lodder MC, Dijkmans BAC, Boers M. One-year effects of glucocorticoids on bone density: a meta-analysis in cohorts on high and low-dose therapy. *RMD Open.* 2016;2(2):e000313.
 129. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of serious infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380–6.
 130. Fuller-Thompson E, Shaked Y. Factors associated with depression and suicidal ideation among individuals with arthritis or rheumatism: findings from a representative community survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2009;61(7):944–50.
 131. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis, *Psychosom Med* , 2002, vol. 64 (pg. 52-60)

132. Kendler K. The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *AJP in Advance* doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15121509.
133. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MC. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol* 2009;81:131–4.
134. Margaretten M, Yelin E, Imboden J, Graf J, Barton J, Katz P, et al. Predictors of depression in a multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism-Arthritis Care and Research* 2009; 61: pp. 1586-1591
135. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):401-9.
136. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun* 2011;25:221–9.
137. Krause ML, Crowson CS, Bongartz T, Matteson E, Michet C, Mason T, et al. Determinants of Disability in Rheumatoid Arthritis: A Community-Based Cohort Study. *The Open Rheumatology Journal*. 2015;9:88-93.
138. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(3):536–541.
139. Michaud K, Qallenstein G, Wolfe F. Treatment and non-treatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in RA: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):366-72
140. Katz PP, Yelin EH. The development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:49–56

141. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2751–6
142. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-Kautiainen M, Sokka T. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:59–63.
143. Pinus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:753–81
144. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:25.
145. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(10):1809–1817.
146. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, Bos G. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: effect on health-related quality of life. *J Rheumatol* 2004, 31: 58–65.
147. Phillips, S. Dow, L. Impact of impaired morning function on quality of life in rheumatoid arthritis: results of an exploratory patient survey. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2012. 7(6), 597–606
148. Malm, K. Bergman S. Andersson M. Bremander A. Larsson I. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: A phenomenographic study. *SAGE Open Medicine*. 2017. doi 10.1177/2050312117713647

ANEXOS

1. Consentimiento Informado

INFORMACION PARA EL SUJETO Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: Determinación de comorbilidades, discapacidad y calidad de vida en un Centro de Reumatología y Rehabilitación. 2016

Deseo ser informado: sobre la intervención que se me va a realizar?

DESEO QUE LA INFORMACION: de la intervención que me van a realizar le sea proporcionado a mi familia, tutor o representante legal:			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
La Constitución Política de la República del Ecuador (art. 361), la Ley Orgánica de la Salud (art. 7) y el Código de Ética Médica del Ecuador (art. 15 y 16), señalan la obligación del consentimiento informado para la realización de todo procedimiento clínico o quirúrgico, el paciente "MANIFIESTA SU DESEO DE NO SER INFORMADO Y PRESTA SU CONSENTIMIENTO" para que se lleve a cabo el procedimiento descrito en este documento:			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA

IDENTIFICACION Y DESCRIPCION DE LA INVESTIGACIÓN: La siguiente investigación busca determinar las comorbilidades más comunes que padecen los pacientes con Artritis Reumatoide y ver cómo estas influyen en la capacidad funcional y calidad de vida. El reconocimiento precoz de estas permitiría un mejor manejo de las mismas así como una disminución de los costos de los servicios de salud asociados.	INSTRUMENTOS UTILIZADOS En este estudio se empleará una ficha para registrar los datos clínicos y demográficos. Además el paciente tendrá que llenar 3 cuestionarios en español que analizan la calidad de vida, depresión y capacidad funcional. RIESGOS Y CONTRAINDICACIONES No existen procedimientos invasivos en la presente investigación por lo cual no existen complicaciones ni contraindicaciones.
--	---

DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE	C.I	FIRMA	FECHA
MEDICORESPONSABLE: DECLARO haber informado al participante del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos y complicaciones posibles			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL MEDICO RESPONSABLE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
Carlos Ríos Acosta	0904906336		
NOMBRES Y APELLIDOS DEL ESTUDIANTE INVESTIGADOR	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
María José Intriago	0918058959		

2. Ficha de recolección de datos

Determinación de comorbilidades, discapacidad y calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide en un Centro de Reumatología y Rehabilitación. 2016

Fecha: ____/____/____ Médico/Tutor: Dr. Carlos Ríos
 Nombre: _____ Edad: ____ años
 Sexo: Femenino ____ Masculino ____
 Procedencia: Urbana ____ Rural ____
 Etnia: Blanca ____ Mestiza ____ Afro-Ecua ____ Indígena ____
 Estado civil: Soltero ____ Casado ____ Viudo ____ Divorciado ____ UL ____

PESO	TALLA	IMC

HABITOS		
	SI	NO
TABACO		
ALCOHOL		
DROGAS		

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD	
Edad de comienzo en años	
Tiempo entre inicio de síntomas y primera consulta con especialista en meses	

MANIFESTACIONES ARTICULARES		
	SI	NO
INICIO AGUDO		
INICIO INSIDIOSO		
POLIARTRITIS SIMÉTRICA		
POLIARTRITIS ASIMÉTRICA		
OLIGOARTRITIS		
MONOARTRITIS		
NODULOS		
EROSIONES		

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES		
	SI	NO
RAYNAUD		
MIALGIAS		
OJO SECO		

BOCA SECA		
FIEBRE		
FATIGA		
PÉRDIDA DE PESO		
PERDIDA DE APETITO		
RIGIDEZ MATUTINA		

TRATAMIENTO		
	SI	NO
CORTICOIDES		
AINES		
METROTEXATE		
SULFAZALACINA		
LEFLUNOMIDA		
SALES DE ORO		
ANTIMALÁRICOS		
INFLIXIMAB		
ETANERCEPT		
ADALIMUMAB		
RITUXIMAB		
TOCILIZUMAB		
CERTOLIZUMAB		
GOLIMUMAB		
TOFACITINIB		
ABATACEPT		

LABORATORIO Y DENSITOMETRÍA		
	SI (ANOTAR VALORES)	NO
VSG		
PCR		
FR		
ANTI CCP		
COLESTEROL TOTAL		
TRIGLICERIDOS		
LDL		
HDL		
DMO (menor valor)		

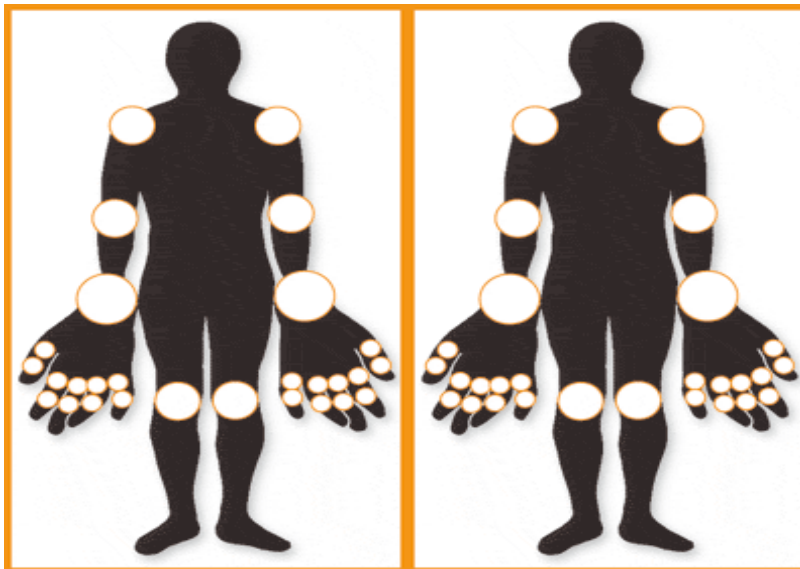
COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO		
	SI (ANOTAR VALORES)	NO

INFARTO DE MIOCARDIO		
INFECCIONES		
NEOPLASIAS		
ENFERMEDAD GASTRICA		
ENFERMEDAD PULMONAR		
HIPERTENSION ARTERIAL		
DIABETES MELLITUS		
ENFERMEDAD TIROIDEA		

DETERMINACIÓN DE OTRAS COMORBILIDADES		
	SI	NO
OSTEOPORISIS		
DISLIPIDEMIA		
OBESIDAD		
DEPRESIÓN		

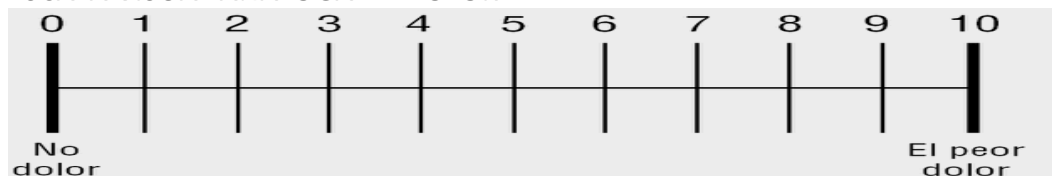
ART. DOLOROSAS

ART. INFLAMADAS



ÍNDICE DE ACTIVIDAD DAS-28:

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE DOLOR



CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)

Durante las **últimas 2 semanas**, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?
(Marque con un "1" para indicar su respuesta)

	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____

=Total Score: _____

Si marcó **cualquiera** de los problemas, ¿qué tanta **dificultad** le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil

Un poco difícil

Muy difícil

Extremadamente difícil



RA QUOL

	SI	NO
1) Tengo que acostarme más temprano de lo que me gustaría hacerlo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Me da miedo que la gente me lleve por delante o me golpee.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Me resulta difícil encontrar calzado cómodo y que me guste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Evito ir a lugares con mucha gente por mi enfermedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Tengo dificultades para vestirme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Me resulta difícil ir caminando a hacer compras.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Las tareas de la casa me llevan mas tiempo para realizarlas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) A veces tengo dificultades para usar el inodoro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Frecuentemente me siento frustrada/o.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Tengo que dejar de hacer lo que estoy haciendo para descansar un rato.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Tengo dificultades para usar el cuchillo y el tenedor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Me resulta difícil concentrarme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Algunas veces quiero estar a solas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Me resulta difícil caminar grandes distancias.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Trato de evitar darle la mano a la gente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Frecuentemente me siento deprimida/o.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) Me siento incapaz de compartir actividades con mis familiares o amigos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Tengo dificultades para bañarme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) A veces lloro debido a mi enfermedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) Mi enfermedad me limita para ir a ciertos lugares.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) Me siento cansada/o, haga lo que haga.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) Siento que dependo de los demás.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) Constantemente pienso en mi enfermedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) Frecuentemente me enojo conmigo misma/o.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) Para mi es demasiado esfuerzo salir y encontrarme con gente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) Duermo muy mal durante la noche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Me resulta difícil atender a la gente que me rodea.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28) Siento que no puedo controlar mi enfermedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29) Evito el contacto físico con otras personas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30) No puedo usar toda la ropa que me gustaría.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Puntaje: _____



APENDICE 2:

Iniciales:.....HC:.....DNI:.....FECHA:.....

Con este cuestionario pretendemos saber de que manera su enfermedad lo afecta para realizar ciertas actividades de la vida diaria.

MARQUE LA RESPUESTA QUE MEJOR DESCRIBA SU CAPACIDAD PARA HACER LAS COSAS DURANTE LA SEMANA PASADA

VESTIRSE Y ARREGLARSE

Puede usted:

Vestirse solo(a), incluyendo atarse los cordones de los zapatos, abotonarse y desabotonarse la ropa?

Sin Dificultad(0) Con Algo de Dificultad(1) Con Mucha Dificultad(2) No Puedo Hacerlo(3)

Lavarse el cabello?

LEVANTARSE

Puede usted

Levantarse de una silla sin ayudarse con los brazos?

Entrar y salir de la cama?

COMER

Puede usted

Cortar la carne?

Levantar una taza o un vaso llenos para llevárselos a la boca?

Abrir un cartón de leche?

CAMINAR

Puede usted

Caminar fuera de su casa, sobre un terreno plano?

Subir 5 escalones?

POR FAVOR MARQUE LOS APARATOS O DISPOSITIVOS QUE COMÚNMENTE USA PARA ALGUNA DE ESTAS ACTIVIDADES (Vestirse y Arreglarse, Levantarse, Comer, Caminar) Si no precisa ninguno simplemente NO marque nada

Bastón Muletas Cubiertos especiales o adaptados

Andador Silla de ruedas Silla especial adaptada

Elementos que use para vestirse (abrochador de botones, toma para cierres, calzador de zapatos de mango largo)

POR FAVOR MARQUE EN QUE ACTIVIDADES NECESITA AYUDA DE OTRA PERSONA (Si no precisa ayuda simplemente NO marque nada)

Vestirse y arreglarse Levantarse Comer Caminar

CENTRO DE REUMATOLOGÍA Y REHABILITACIÓN

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE SALUD (HAQ)



HIGIENE	Sin Dificultad(0)	Con Algo de Dificultad(1)	Con Mucha Dificultad(2)	No Puedo Hacerlo(3)
Puede usted:				
Lavarse y secarse su cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bañarse en la bañadera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentarse y levantarse del inodoro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALCANZAR				
Puede usted				
Alcanzar y bajar un objeto de 2 kilos (como 2 bolsas de azúcar) desde una altura por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agacharse para levantar ropa del piso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AGARRAR				
Puede usted				
Abrir las puertas de un auto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abrir frascos, no por primera vez, sino que ya hayan sido abiertos previamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abrir y cerrar las canillas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACTIVIDADES				
Puede usted				
Hacer mandados o ir de compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entrar y salir de un auto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer tareas domésticas, como pasar la aspiradora, barrer, o limpiar un patio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MARQUE LOS APARATOS O DISPOSITIVOS QUE COMÚNMENTE USA PARA REALIZAR ESTAS ACTIVIDADES (Higiene, Alcanzar, Agarrar (abrir objetos), Hacer tareas domésticas) Si no utiliza ninguno, simplemente NO marque nada

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Asiento elevado de inodoro | <input type="checkbox"/> Barra en la bañadera |
| <input type="checkbox"/> Asiento en la bañadera | <input type="checkbox"/> Adaptaciones con mango largo para alcanzar objetos |
| <input type="checkbox"/> Abridor de frascos | <input type="checkbox"/> Adaptaciones con mango largo en el baño |
| <input type="checkbox"/> Otros (aclarar): | |

POR FAVOR MARQUE EN QUE ACTIVIDADES NECESITA AYUDA DE OTRA PERSONA (Si no precisa ayuda simplemente NO marque nada)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Higiene | <input type="checkbox"/> Alcanzar objetos |
| <input type="checkbox"/> Agarrar y abrir cosas | <input type="checkbox"/> Mandados y tareas domésticas |

3. Cronograma de actividades

Actividades	2016							2017						
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Elaboración de Ficha técnica	■													
Solicitud por escrito de de aprobación de tema de tesis		■	■											
Recolección de información para la elaboración del marco teórico				■	■	■	■							
Elaboración del Anteproyecto						■	■	■	■					
Entrega del primer borrador									■					
Aprobación del anteproyecto										■				
Recolección de datos						■	■	■	■	■				
Procesamiento de datos												■	■	
Análisis de los resultados												■	■	
Conclusión del informe													■	
Entrega del trabajo final														■

4. Carta del centro donde se realizó la investigación

Guayaquil, 24 de Agosto de 2017

Sr. Dr.
Pedro Barberán Torres.
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo.
Samborondón.

De mis consideraciones:

Yo, CARLOS RIOS ACOSTA, Gerente General del Centro de Reumatología y Rehabilitación **CERER** autorizo a la Srta. **MARIA JOSE INTRIAGO WILLIAMS**, con cédula de identidad 0918058959 y código estudiantil 2010100486, a realizar su tesis de grado con título "COMORBILIDADES Y SU EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN CENTRO DE REUMATOLOGIA DE GUAYAQUIL. PERIODO OCTUBRE 2016 A MARZO 2017." en las instalaciones del centro.

Atentamente,



Dr. Carlos Ríos Acosta