

Original

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PARAGUAYOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA

Sonia Cabrera-Villalba, Lourdes Román, Yanira Yinde,  
Aldo Ojeda, Margarita Duarte

Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

### RESUMEN

**Fecha de envío**

10/09/2015

**Fecha de aprobación**

11/10/2015

**Palabras claves**

Artritis Reumatoide,  
Características Clínicas,  
Características Epidemiológicas

**Introducción:** La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad reumática crónica, puede afectar cualquier articulación, siendo las pequeñas articulaciones de las manos las más frecuentemente afectadas. Actualmente no se cuenta con datos publicados referentes a las características clínicas y la evolución de la AR en población paraguaya.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, epidemiológicas de pacientes paraguayos con AR.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de AR, en seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas-UNA. Se determinaron variables clínicas, epidemiológicas y laboratoriales.

**Resultados:** Se incluyeron 82 pacientes (Mujer 84.1%), con un promedio de edad de  $53.4 \pm 11.9$  años, duración de enfermedad de  $9.6 \pm 9$  años. El patrón de afectación articular más frecuente fue oligoarticular seguido por el poliarticular. El 89.7% fue ACPA positivo. Los pacientes ACPA + tuvieron un inicio de enfermedad más frecuentemente simétrico (ACPA + 86.3% vs ACPA- 57.1%,  $p$  0.08), además presentaron una enfermedad más erosiva (ACPA+ 27.2% vs ACPA- 0%,  $p$  0.049).

**Conclusión:** Los pacientes paraguayos con AR establecida son en su mayoría de sexo femenino, seropositivos, con un patrón de afectación oligo/poliarticular. Los pacientes ACPA positivos presentaron una enfermedad simétrica y más erosiva.

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF PARAGUAYAN PATIENTS WITH ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS

#### ABSTRACT

**Keywords**

Rheumatoid Arthritis,  
Clinical Characteristics  
Epidemiological Characteristics

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic rheumatic disease that can affect any joint but favors the small joints of the hands most often. The pattern of presentation and progression and other clinical features are unknown in the Paraguayan population.

**Objective:** The aim of the study was to know the clinical and epidemiological characteristics in the Paraguayan people with RA.

**Methods:** Retrospective, descriptive study. Patients with diagnosis of RA with a follow-up in the Hospital de Clínicas-UNA Rheumatology Department. Clinical, epidemiological, laboratory variables were evaluated.

**Results:** We included 82 patients (Female 84.1%), with a mean age of  $53.4 \pm 11.9$  years, disease duration of  $9.6 \pm 9$  years. The most frequent pattern of joint involvement were oligo

**Autor para correspondencia**  
Correo electrónico:  
soniacab09@gmail.com  
(S. Cabrera-Villalba)

and polyarticular. 89.7% with positive ACPA. The patients with ACPA + had onset of disease more often symmetrically (CCP + 86.3% vs ACPA(-) 57.1%,  $p$  0.08), and had more erosive disease (ACPA+ 27.2% vs ACPA- 0%,  $p$  : 0.049) than the CCP negative patients.

**Conclusions:** Paraguayan patients with established RA are mostly female, seropositive, with an oligo / polyarticular pattern joint involvement. The ACPA positive patients have a more symmetrical erosive disease.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, de naturaleza autoinmune, que se caracteriza por la presencia de dolor y tumefacción articular<sup>1</sup>. Es relativamente frecuente, su prevalencia varía entre 0.5 a 1% de la población mundial, mientras que en Latino América oscila entre 0.4 a 1.6%<sup>2-3-4</sup>. Es más frecuente en mujeres, relación Mujer/Varón 3:1, a 6:1 según las distintas series<sup>5-6</sup>. De etiología hasta hoy desconocida, aunque en su patogénesis influyen varios factores medioambientales como tabaco, infecciones<sup>1-7</sup>, que pueden activar la reacción inmune en un individuo genéticamente predispuesto. Puede afectar cualquier articulación, siendo las pequeñas articulaciones de las manos las más frecuentemente afectas, aunque en su evolución también puede presentar manifestaciones extra-articulares<sup>1</sup>.

Existen factores que pueden influenciar el curso de la enfermedad, como el género, las posibilidades de acceso a los servicios de salud, la presencia de otras patologías asociadas, el nivel de educación<sup>8-9</sup>.

Además de los factores inmunopatológicos como el sistema de histocompatibilidad (HLA), la producción de mediadores de inflamación y de auto-anticuerpos, entre los cuales cabe destacar la presencia de los anticuerpos anti-Péptido Cíclico Citrulinado (ACPA) que han demostrado ser los marcadores más específicos de la AR, están implicados en la patogénesis, así como su relación con la evolución y la severidad de la misma<sup>10</sup>.

El diagnóstico se basa en la combinación de signos, síntomas, pruebas de laboratorio y de imagen; actualmente se utilizan los nuevos criterios de clasificación de EULAR/ACR 2010<sup>11</sup>, que intentan identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una intervención precoz y eficaz.

Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y destrucción articular. En las últimas décadas, hubo una clara evolución en el conoci-

miento sobre la fisiopatología de la enfermedad y resulta en cambios en el manejo y tratamiento. Diversos estudios<sup>12-13</sup> han demostrado que la mayoría de los pacientes presentan un daño radiológico significativo en los 2 primeros años de la enfermedad y es en este periodo cuando el daño estructural avanza con mayor rapidez, cuanto antes se inicia el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y fundamentalmente reducir el daño estructural y las complicaciones<sup>14-15</sup>.

No se cuentan con datos publicados sobre el tema en nuestro país, por lo que el objetivo de este estudio fue estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes paraguayos con AR incluidos en un registro de un hospital de tercer nivel.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de AR que cumplían criterios ARA 1987<sup>16</sup>, y desde 2011 ARC/EULAR 2010<sup>11</sup>, mayores de 18 años. Se realizó la revisión de historias clínicas y exploración física durante una visita médica, de los pacientes que tenían seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad Nacional de Asunción (UNA), desde marzo de 2015 a octubre de 2015. Se evaluaron variables clínicas, epidemiológicas, laboratoriales e imágenes.

Entre las variables epidemiológicas se determinaron: género, procedencia, nivel de educación, tabaquismo. Las variables clínicas analizadas fueron la edad de inicio de la enfermedad y edad actual, duración de enfermedad (medidas en años), forma de inicio mono (1 articulación), oligo o poliarticular (>4 articulaciones). Además se recogieron datos del tratamiento recibido, con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) como Metotrexato, Leflunomida, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina y/o terapia biológica.

Se determinaron marcadores de actividad de enfermedad, mediante el índice del DAS 28 (disease activity score)<sup>17</sup> que incluye el examen físico, durante el cual fueron evaluados el número de articulaciones dolorosas (NAD) (0-28), tumefactas (NAT) (0-28), valoración global de la enfermedad por parte del paciente (VGP) y por parte del médico (VGM), en un score de 0-10 mm cada uno. Así mismo se determinó la percepción del dolor mediante la escala visual analógica (EVA) en un score de 0-100, los reactantes de fase aguda: eritrosedimentación medida en mm/h y la proteína C reactiva (mg/dl). Además del DAS 28, se determinaron otros marcadores de actividad como el Clinical Disease Activity (CDAI), el Simplified Disease Activity Index (SDAI). El grado de discapacidad fue determinado mediante el cuestionario Health Assessment questionari (HAQ) (0-3)<sup>18</sup>.

El factor reumatoide fue determinado por nefelometría, los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) por ELISA, EIA, los anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia directa. Finalmente fueron incluidas las variables de imágenes, radiografías de manos y pies, a fin de evaluar la presencia o no de erosiones.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes y las cuantitativas como medias y desviación estándar. Se utilizó el sistema estadístico SPS versión 19, para el cálculo estadístico. Para comparar las variables de los pacientes con ACPA positivos y negativos, erosivas/no erosivas se realizaron pruebas paramétricas Chi cuadrado, T de student. Se consideró una significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 82 pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales 69 (84.1%) eran mujeres, con una edad actual promedio de  $53.4 \pm 11.9$  años y una duración de la enfermedad de  $9.59 \pm 9$  años. Presentaron un retraso del diagnóstico de  $2.3 \pm 0.9$  años. En su mayoría provenían de Asunción. El 62.8% tenía sólo educación primaria básica, siendo ésta incompleta en más del 50% de los casos. El tipo de inicio de enfermedad fue con mayor frecuencia oligo (45.1%) y poliarticular (40.2%). El 95% presentó rigidez matutina y el 86.3% tuvo una afectación simétrica y bilateral.

El FR fue positivo en el 87.3% de los pacientes, mientras que el ACPA sólo fue determinado en 68 pa-

cientes, de los cuales 61 (89.7%) fueron positivos. Los ANA fueron determinados en 49 pacientes, siendo positivos en 25 (51%) de ellos. En 58 pacientes se pudo realizar radiografías, presentando erosiones el 44.8% de los mismos.

El tratamiento recibido más frecuentemente fue el Metotrexato 85.3%, con una dosis promedio de  $15.9 \pm 7.1$  mg/semana, vía oral, seguido por la Leflunomida 43.9%, la Hidroxicloroquina 43.9% y la Sulfasalazina 4.1%. El 64.2% estaba en tratamiento con Glucocorticoides, con una dosis promedio de  $5.4 \pm 65.3$  mg/día. La actividad de la enfermedad fue leve, con un valor promedio del DAS28 de  $3.3 \pm 1.1$ , estando en remisión el 23.1% de los pacientes (Ver tabla 1).

**Tabla 1** Características epidemiológicas, clínicas de pacientes paraguayos con Artritis Reumatoide establecida

|   | <b>AR, n: 82</b> |
|---|------------------|
| Edad de inicio años (promedio, $\pm$ DE)    | 44.9 $\pm$ 14.1  |
| Edad al diagnóstico (promedio, $\pm$ DE)    | 47.2 $\pm$ 13.7  |
| Duración de enfermedad (promedio, $\pm$ DE) | 9.6 $\pm$ 9      |
| Procedencia:                                |                  |
| Asunción y Gran Asunción (n, %)             | 65 (79.2)        |
| Interior (n, %)                             | 17 (21.2)        |
| Nivel de educación                          |                  |
| Primaria (n, %)                             | 53 (64.6)        |
| Secundaria (n, %)                           | 29 (35.3)        |
| Inicio monoarticular (n, %)                 | 11 (13.4)        |
| Oligoarticular (n, %)                       | 37 (45.1)        |
| Poliarticular (n, %)                        | 33 (40.2)        |
| Afectación durante monoarticular (n, %)     | 4 (4.9)          |
| Oligoarticular (n, %)                       | 12 (14.6)        |
| Poliarticular (n, %)                        | 65 (79.2)        |
| Fumador activo, n, (%)                      | 5 (6.1)          |
| Tratamiento actual                          |                  |
| Metotrexato                                 | 70 (85.3)        |
| Leflunomida                                 | 36 (43.9)        |
| DAS 28 (promedio, $\pm$ DE)                 | 3.3 $\pm$ 1.1    |
| CDAI (promedio, $\pm$ DE)                   | 12.2 $\pm$ 8.4   |
| SDAI (promedio, $\pm$ DE)                   | 14.3 $\pm$ 10.4  |
| HAQ (promedio, $\pm$ DE)                    | 0.51 $\pm$ 0.4   |

DE: desviación estándar, MCF: metacarpofalángicas, IFP: inter-falángicas proximales, DAS: diseaseactivityindex, CDAI: clinicaldiseaseactivityindex, SDAI: simplifieddiseaseactivityindex.

Al comparar entre los pacientes con ACPA, los positivos (n: 45) presentaron un inicio de enfermedad mas frecuentemente simétrico (ACPA + 86.3% vs ACPA- 57.1%, p 0.08) y tenían una enfermedad mas erosiva en relación a los pacientes ACPA negativos (ACPA+ 27.2% vs ACPA- 0%, p: 0.049).

## DISCUSIÓN

Es el primer estudio que describe las características epidemiológicas, clínicas, forma de inicio, articulaciones afectas, en pacientes paraguayos con AR. En nuestra cohorte existe un predominio de sexo femenino, con una relación Mujer/Varón de 5.3:1, con una edad de presentación alrededor de los 44 años, cifras que coinciden con las descritas en población de Latino América<sup>6</sup>.

En relación al nivel educativo en el estudio de Pincus et al<sup>18</sup> se observó que los pacientes que tenían un nivel básico de educación presentaban una disminución de más del 50% del estado funcional y una mayor mortalidad de forma significativa (OR=7,5) en relación a aquellos con un nivel educativo superior. Según un estudio publicado<sup>19</sup> en Latino-América, el bajo nivel de educación en los pacientes con AR se asocia con una mayor actividad de enfermedad, mayor progresión radiológica y peor resultados clínicos. En nuestro estudio solo el 35.3% tiene educación secundaria, hecho que podría explicar en parte la evolución de nuestros pacientes e influir en el pronóstico de la enfermedad.

Otro dato llamativo es el tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de AR, de aproximadamente 2 años, que conlleva una pérdida de tiempo muy importante (ventana terapéutica), en el cual se podrían evitar complicaciones. Existen suficientes evidencias de que el tratamiento precoz dentro de los 3 primeros meses es más efectivo y se asocia a mayores tasas de remisión, ausencia de progresión radiológica y menor discapacidad<sup>20-21-22-23-24</sup>. La misma puede deberse en parte al retraso en la búsqueda de asistencia por parte del paciente, a la demora en la derivación al especialista y fundamentalmente a la escasa cantidad de especialistas en Reumatología en el Paraguay, donde la proporción de reumatólogos por cada 100.000 habitantes es de 0.2 aproximadamente<sup>25</sup>. Es importante además considerar que las gran mayoría de los especialista en reumatología se concentran en Asunción y Gran Asunción, destacando el difícil acceso al médico y más aun al especialista en las áreas rurales, coincidiendo esto con la realidad vivida en otros países latinoamericanos similares al nuestro<sup>26</sup>.

A pesar que los ACPA solo pudieron ser determinados en 68 pacientes, debido al elevado costo de la determinación de dichos anticuerpos, la mayoría (89.7%) eran ACPA positivos, cifras similares a las descritas por el grupo latinoamericano GLADAR<sup>28</sup>, donde el 76% de los pacientes eran seropositivos, hecho importante a tener en cuenta ya que se ha demostrado que los ACPA son marcadores de enfermedad más agresiva, mayor daño radiológico y probablemente peor pronóstico<sup>10</sup>.

Al analizar las principales características de los pacientes con ACPA positivo vs negativo, y las características de las AR erosiones vs AR no erosivas no se encontraron grandes diferencias en relación a las articulaciones afectas, a la forma de inicio, patrón de afectación, no obstante se constató una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con ACPA positivo y la presencia de erosiones óseas coincidiendo con otros estudios publicados en la región<sup>27,28</sup>.

A pesar de recibir sólo tratamiento con FAMES, en su mayoría Metotrexato, se encontró en la mayoría de los pacientes un score de actividad de la enfermedad leve, y 23% de los pacientes estaban en remisión. Teniendo en cuenta que es una población de AR establecida y que todos se encuentran tratados con FAMES no biológicos el hecho de que en gran medida se pudo alcanzar los objetivos terapéuticos<sup>20</sup> nos obliga a recalcar la importancia de otros factores que influyen en el tratamiento como el diagnóstico y tratamiento precoz, la identificación de los grupos de riesgo y fundamentalmente nos insta a planificar estrategias de tratamiento, a fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

El estudio presenta varias limitaciones principalmente por su carácter retrospectivo que limita la obtención de datos clínicos y de laboratorio. No obstante es el inicio de un registro protocolizado de los pacientes con esta patología que servirá de base para otros estudios a fin de conocer la verdadera situación de la AR en el Paraguay.

## CONCLUSIÓN

En nuestra cohorte de pacientes con AR establecida son en su mayoría de sexo femenino, seropositivos, con un patrón de afectación oligo/poliarticular. Los ACPA positivos presentan una enfermedad más erosiva y simétrica.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tiene ningún conflicto de interés que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Klareskog L, Anca IC, Paget S. Rheumatoid Arthritis. Review. The Lancet. 2009;373:659-72.
2. Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1990;16(3):513-37.
3. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:617-24.
4. Spindler A, Bellomio V, Berman A et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. J Rheumatol. 2002;29:1166-70.
5. Carmona I, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford). 2002;41(1):88-95.
6. Massardo L, Suarez-Almazr ME, Cardiel MH, Nava A, Levy R, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America. A consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano de estudio de artritis reumatoide. J Clin Rheumatol. 2009;15:203-210.
7. Ruiz-Esquide V, Sanmarti R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. Reumatol Clin. 2012;8:342-50.
8. Pincus T, Callahan LF. Quantitative measures to assess, monitor and predict morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Bailliere's Clin Rheumatol. 1992;6:161-91.
9. Fürst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:309-19.
10. Willenze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(3):144-52.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.
12. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2000;39(1):24-9.
13. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48(7):1771-74.
14. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(5):849-63.
15. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. J Rheumatol. 1998;25:417-26.
16. 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(3):315-24.
17. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(4):745-57.
18. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol. 2003;30(1):167-78.
19. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. J Chronic Dis. 1985;38(12):973-84.
20. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. Arthritis Care Res. 2012;64(8):1135-43.
21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, 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. 2014;73:492-509.
22. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. Reumatol Clin. 2015;11:3-8.
23. Tornero Molina J, Sanmartí R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010;6: 23-36.
24. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;17-23:263-9.
25. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: Aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66:1443-9.
26. Manuel F, Ugarte-Gil. Acces to an optimal treatment. Current situation. Clin Rheumatol. 2015;34 (1):59-66.
27. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester GR, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Clin Rheumatol. 2015;34(5):819-29.
28. Ramagli A, Corbacho I, Linhares F, de Abreu P, Teixeira R, Garau M, et al. Characteristics of Patients With Early-Onset Arthritis in Latin America: Description of the REPANARC Cohort. J Clin Rheumatol. 2015;21(6):283-8.
29. 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):327-35.