

Original

Relación entre la duración de la enfermedad y características clínicas de pacientes con Artritis Reumatoide en dos centros de referencia

Vannia Valinotti¹, Lourdes Román¹, Astrid Paats¹, Romina Glizt², Armando Mallorquín², Gabriela Ávila-Pedretti², Sonia Cabrera-Villalba^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay

²Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Reumatología, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

13/06/20

Fecha de aprobación

21/06/20

Palabras claves

Artritis Reumatoide, duración de la enfermedad

Autor para

correspondencia:

Correo electrónico:
scabrera@med.una.py
(S. Cabrera)

Introducción: Existen diferencias entre pacientes con Artritis Reumatoide (AR) de inicio y establecida que pueden condicionar calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, de corte trasversal, en una cohorte de pacientes con el diagnóstico de AR en seguimiento regular en dos hospitales de tercer nivel. Se completó un cuestionario con variables epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y radiográficas, además del examen físico. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: 0 a 12 meses, de 13 a 60 meses y más de 60 meses de duración de enfermedad.

Resultados: Fueron incluidos 330 pacientes, con una duración media de enfermedad de $108,19 \pm 91.17$ meses. Los pacientes con una duración de enfermedad menor a 12 meses presentan un IMC menor a 25 con mayor frecuencia (50% vs 24.9%, p 0.037), asimismo tenían un mayor promedio de NAT (3.20 ± 3.6 vs 1.64 ± 2.7 , p 0.034), NAD (3.53 ± 4.13 vs 1.7 ± 2.77 p 0.015) y de EVA dolor (28.93 ± 30.14 vs 15.09 ± 19.79 , p 0.011). Mientras que, en el grupo mayor a 60 meses, los pacientes son mayores (53.08 ± 12 vs 48.23 ± 14 , p 0.002), tienen erosiones (39% vs 21%, p 0.004) y osteoporosis con mayor frecuencia (23,5% vs 12,9%, p 0.023) y menor número de NAD (1.49 ± 2.5 vs 2.28 ± 3.3 , p 0.018).

Conclusión: Los pacientes con menor duración de enfermedad tienen índices de actividad más elevados. Los pacientes con mayor duración de enfermedad tienen mayor frecuencia de enfermedad erosiva y osteoporosis, pero menores recuentos de articulaciones dolorosas.

Relationship between disease duration and clinical features in patients with Rheumatoid Arthritis in two reference centers

ABSTRACT

Keywords

Rheumatoid arthritis,
disease duration

Introduction: There are differences between patients with early and established rheumatoid arthritis (RA) that can condition quality of life and prognosis of the disease.

Material and methods: Descriptive, cross-sectional study in a cohort of RA patients with regular follow-up visits in two third-level hospitals. A questionnaire with epidemiological,

clinical, laboratory and radiographic variables was completed, in addition to physical examination. Patients were divided into 3 groups: 0 to 12 months, 13 to 60 months and more than 60 months of disease duration.

Results: 330 patients were included, with mean disease duration of 108.19 ± 91.17 months. Patients with less than 12 months of disease duration have a BMI of less than 25 more frequently (50% vs. 24.9%, p 0.037), they also have a higher average SJC (3.20 ± 3.6 vs. 1.64 ± 2.7 , p 0.034), TJC (3.53 ± 4.13 vs. 1.7 ± 2.77 , p 0.015) and pain VAS (28.93 ± 30.14 vs. 15.09 ± 19.79 , p 0.011). Meanwhile, patients with more than 60 months disease duration are older (53.08 ± 12 vs. 48.23 ± 14 , p 0.002), have a higher incidence of erosions (39% vs. 21%, p 0.004) and osteoporosis (23.5% vs. 12.9%, p 0.023) and a lower average TJC (1.49 ± 2.5 vs. 2.28 ± 3.3 , p 0.018).

Conclusion: Patients with shorter disease duration have higher average activity indexes. Patients with longer disease duration have a higher frequency of erosive disease and osteoporosis but lower average tender joint counts.

Corresponding author

Email:
(scabrera@med.una.py
(S. Cabrera)

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) representa una enfermedad mediada por autoanticuerpos, caracterizada por una inflamación crónica principalmente a nivel articular, generalmente simétrica y poliarticular¹. La presentación de esta enfermedad es variable entre individuos. Los síntomas y signos varían entre molestias articulares como el dolor, la rigidez matutina, la tumefacción y la alteración funcional². Sin la intervención adecuada y oportuna puede producirse la destrucción cartilaginosa articular, con el consecuente empeoramiento de la calidad de vida. En los últimos años el pronóstico ha ido mejorando, con la adhesión de nuevos fármacos y estrategias más rigurosas de tratamiento, basados en el diagnóstico y el inicio de tratamiento lo más precoz posibles³. Los objetivos terapéuticos actuales se basan en el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación, asociado a un tratamiento de fondo que modifique la progresión, retrase el daño estructural y mejore la calidad de vida del paciente con AR^{4,5}.

Existen estudios que han demostrado las diferencias existentes entre pacientes con enfermedad establecida y aquellos con enfermedad de reciente diagnóstico, a nivel funcional y estructural, lo que condiciona la calidad de vida y la productividad socioeconómica; además de la aparición de comorbilidades asociadas con los procesos inherentes a la fisiopatología de la AR. Dicha evolución además está dada por diversos factores como nivel educativo, las condiciones socioeconómicas y el acceso a la atención sanitaria y el tratamiento de primera línea^{4,5,6,7}.

Se describe además el empeoramiento funcional de los pacientes con mayor duración de la enfermedad, sea por el aumento del riesgo de padecer otras enfermedades crónicas sistémicas con la edad misma,

es decir la coexistencia de otras patologías crónicas, de otras comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes, y/o por el empeoramiento de la AR, con la aparición de manifestaciones extra articulares y la disminución de la respuesta al tratamiento de ciertos componentes de las escalas de actividad de la enfermedad (por ejemplo, por hipertrofia sinovial, que condiciona aumento de número de articulaciones tumefactas) conforme el avance de la misma, así como las limitaciones articulares secundarias al desgaste. Sin embargo, cabe destacar que la mayor parte del daño estructural de la AR se desarrolla en los primeros años de la misma⁸⁻¹¹. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas y serológicas de los pacientes con Artritis Reumatoide y su relación con la duración de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de corte trasversal, en una cohorte de pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide, según los criterios ACR 1987¹² hasta 2010 y ACR 2010 a partir de 2011¹³, en seguimiento regular en dos hospitales de tercer nivel del Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción y en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Se completó un cuestionario con variables epidemiológicas: sexo, edad actual, escolaridad en años de estudio (subdividido en 3 grupos: de 0 a 6 años, de 7 a 12 años, y más de 12 años), procedencia (subdivididos en procedentes de Asunción, Gran Asunción e Interior del país); variables clínicas: fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico de la enfermedad, forma de inicio (monoarticu-

lar, oligoarticular y poliarticular), tiempo de evolución de la enfermedad en meses, definido por el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas hasta la fecha de inclusión, (dividido en 3 grupos de la siguiente manera: 0 a 12 meses, de 13 a 60 meses y más de 60 meses de evolución), actividad de la enfermedad medida por el DAS 28 (Disease Activity Score) (subdividido en: remisión para DAS-28: <2,6, actividad baja para DAS-28 2,6-3,2, actividad moderada para DAS-28: >3,2-5,1 y actividad alta para DAS-28: >5,1)¹¹, el CDAI (Clinical Disease Activity Index), cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire), presencia de manifestaciones extraarticulares (vasculitis, presencia de nódulos reumatoides, afectación ocular, afectación pulmonar, enfermedad cardíaca, síndrome de Sjögren secundario, afectación del sistema nervioso central, anormalidades hematológicas), comorbilidades (se definió hipertensión arterial como la PA \geq 140/90 o consumo regular de medicación antihipertensiva, diagnóstico de diabetes mellitus o medicación con antidiabéticos orales o insulina, dislipidemia definida como concentración en sangre de colesterol total \geq 200 mg/dL, colesterol LDL \geq 130 mg/dL, triglicéridos \geq 150 mg/d; o medicación hipolipemiente), tabaquismo o antecedente de tabaquismo, osteoporosis. La obesidad fue definida según los criterios de la OMS, índice de masa corporal (IMC) \geq 30 kg/m² y sobrepeso, como un IMC \geq 25 kg/m²; variables laboratoriales (presencia de factor reumatoide (FR) en UI/mL, anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) en UI/mL, y radiográficas (presencia de erosiones en radiografías de manos y pies), además del examen físico exhaustivo, que incluía el número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), la valoración global del paciente (VGP), la valoración global del médico (VGM), y la escala visual analógica del dolor (EVA).

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medias con el desvío estándar. Se utilizó el chi cuadrado para variables cualitativas y el test de t de Student para las cuantitativas. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS V.23.0. Se consideró una significancia estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 330 pacientes con diagnóstico de AR (73,9% del Hospital de Clínicas -centro 1-, 26,1% del Instituto de Previsión Social -centro 2-), en su mayoría de sexo femenino 82,4% (272/330), el promedio de edad actual fue de 51,23 \pm 13,12 años, con una duración media de enfermedad de 108,19 \pm 91,17 meses. Con mayor frecuencia provenían de Asunción y

Tabla 1 Variables clínicas, laboratoriales y radiológicas de pacientes con diagnóstico de AR en dos centros de referencia.

Sexo femenino, n (%)	82,4 (272/330)
Edad, media \pm DE (años)	51,23 \pm 13,12
Duración de enfermedad en meses, media \pm DE	108,19 \pm 91,17
- 0-12 meses, % (n)	4,8 (15/315)
- 13-60 meses, % (n)	32,1 (101/315)
- >60 meses, % (n)	63,2 (199/315)
Procedencia	
- Asunción, % (n)	10,3 (33/321)
- Gran Asunción, % (n)	57,6 (185/321)
- Interior, % (n)	32,1 (103/321)
Años de estudio, media \pm DE	8,71 \pm 4,83
- 0-6 años de estudio, % (n)	39,9 (91/228)
- 7-12 años de estudio, % (n)	39,7 (85/214)
- >12 años de estudio, % (n)	21,5 (46/214)
Forma de inicio	
- Monoarticular, % (n)	9,2 (28/305)
- Oligoarticular, % (n)	22,3 (68/305)
- Poliarticular, % (n)	67,2 (205/305)
Actividad de la enfermedad	
- DAS 28, media \pm DE	3,04 \pm 1,18
- Remisión	37,8 (115/304)
- Actividad baja, % (n)	30,9 (94/304)
- Moderada, % (n)	21,1 (64/304)
- Alta, % (n)	11,7 (37/315)
- CDAI, media \pm DE	9,08 \pm 8,69
Tratamiento actual	
- Metotrexato, % (n)	79,6 (261/328)
- Leflunomida, % (n)	52 (166/319)
- Hidroxicloroquina, % (n)	46,1 (147/319)
- Terapia biológica, % (n)	8,5 (28/329)
Comorbilidades	
- Hipertensión arterial, % (n)	37,3 (121/324)
- Dislipidemia, % (n)	26,5 (76/324)
- Diabetes mellitus, % (n)	8,8 (29/324)
- Hipotiroidismo, % (n)	3,3 (11/207)
- Osteoporosis, % (n)	19,2 (61/317)
- Neoplasia, % (n)	2,5 (8/318)
Peso	
- Obesidad, % (n)	36,2 (108/298)
- Sobrepeso, % (n)	41,4 (123/297)
- Peso normal, % (n)	25,9 (77/297)

Gran Asunción (68,9%). El 39,9% tenía una educación escolar básica. La forma de inicio más frecuente fue la poliarticular 67,2 % (205/305). El 21,6% (66/306) tenía manifestaciones extra-articulares. El 84,3% (231/274) tenían anti-CCP positivo, y 75,1% (238/317) FR positivo. El 32,7 % (91/278) presentaban erosiones en las radiografías. En relación al tratamiento el 79,6% (261/328) recibe Metotrexato, y sólo el 8,5% (13/328) recibe Terapia Biológica. El promedio de actividad de enfermedad por DAS 28 fue de 3,04 \pm 1,18 y de HAQ fue de 0,07 \pm 0,29, el 37,8% (115/304) estaba en remisión de la enfermedad por DAS 28. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la obesidad y la dislipidemia. El resto de las variables se observan en tabla 1.

Al comparar las distintas variables clínicas, epidemiológicas entre los distintos grupos hemos encontrado algunas diferencias significativas. Los pacientes con una duración de enfermedad de 0-12 meses, tenían con mayor frecuencia una forma de inicio oligoarticular (46,7% vs 20,6%, p 0,01) y peso normal (50% vs 24,9%, p 0,037). Así mismo tenían un mayor promedio de NAT (3,20 \pm 3,6 vs 1,64 \pm 2,7, p 0,034),

NAD ($3,53 \pm 4,13$ vs $1,7 \pm 2,77$ p 0,015), y de EVA dolor ($28,93 \pm 30,14$ vs $15,09 \pm 19,79$, p 0,011).

El grupo de 13-60 meses presentaban con menor frecuencia erosiones (21,6% vs 38%, p 0,008), tenían menor edad ($47,81 \pm 13,34$ años vs $52,93 \pm 12,79$, p 0,001), además una tendencia a la alta actividad de la enfermedad (16,6% vs 9,17% p 0,06)

Mientras que el grupo >60 meses eran mayores ($53,08 \pm 12$ vs $48,23 \pm 14$, p 0,002), con mayor frecuencia tenían erosiones (39% vs 21%, p 0,004), osteoporosis (23,5% vs 12,9%, p 0,023) y menor número de NAD ($1,49 \pm 2,5$ vs $2,28 \pm 3,3$, p 0,018) y tendencia a menor valor de EVA de dolor ($14,02 \pm 19,1$ p 0,05) y mayor HAQ ($0,12 \pm 0,37$ vs $0,01 \pm 0,06$ p 0,07). Así mismo en este grupo encontramos una menor frecuencia de alta actividad (9,1% vs 16,2%, p 0,06), y mayor utilización de Terapia Biológica (10,7% vs 5,1 %, p 0,08).

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo realizado con pacientes de dos de los principales centros de referencia del país, con mayor número de pacientes con diagnóstico de AR incluidos; los mismos presentaban una enfermedad establecida, de largo tiempo de evolución, de edad media y predominio de sexo femenino, lo cual condice con cohortes previas realizadas en Paraguay y en América Latina¹⁴⁻¹⁶. Es llamativa además la media de años de baja escolaridad, cerca del 40% sólo tiene educación escolar básica. Dicho factor está descrito como predictor de mal pronóstico de la enfermedad en el estudio realizado por Cardiel, et al en 2006 en pacientes de América Latina^{17,18}. Es importante recordar que, debido al factor de bajo nivel de escolaridad, estos pacientes por lo general ocupan puestos laborales dependientes de su actividad manual y física, por lo que se hace más importante el mantenimiento de bajos índices de actividad de la enfermedad¹⁶.

Es importante destacar que cerca del 70% de los pacientes están en remisión y baja actividad, es decir que cumplen los objetivos del tratamiento, a pesar de no contar con todos los medicamentos disponibles para el tratamiento de la AR, en especial la Terapia biológica, sólo disponible en forma continuada en el IPS. La mayoría de los pacientes del Hospital de Clínicas deben comprar ellos mismos su medicación, las mismas son muy costosas, además en muchas ocasiones se debe asociar otro fármaco, lo que aumenta en mayor medida los costos de los mismos y en muchas ocasiones la disponibilidad, sobre todo en algunas ciudades más alejadas del territorio nacional. En una cohorte de

pacientes de Scott, et al, los índices de remisión en pacientes con acceso a terapias biológicas en esquema de treat-to-target alcanzaron índices de remisión y baja actividad fue de 84%¹⁹; mientras en otro estudio realizado por Hodgkinson, et al, demostró la combinación de metotrexato y leflunomida como efectiva para alcanzar índices de baja actividad o remisión en países con difícil acceso a terapias biológicas²⁰.

Un factor determinante del buen control de la enfermedad en los pacientes de nuestra cohorte podría ser la relativa baja frecuencia de tabaquismo, descrito como predictor de mal pronóstico, lo cual podría ser objeto de nuevas investigaciones en cohortes paraguayas^{21,22}.

Entre otras comorbilidades halladas, las más frecuentes fueron la HTA, dislipemia y osteoporosis, los cuales condicionan el empeoramiento del riesgo cardiovascular inherente de la artritis reumatoide, y coinciden con otros estudios realizados sobre la frecuencia de comorbilidades en estos pacientes en Latinoamérica^{23,24}.

Merece importante mención que solo el 25,9% de los pacientes presentan peso normal, encontrándose el resto de los pacientes en rango de sobrepeso u obesidad, el cual también se describe como factor predictor de evolución de la enfermedad, de mala respuesta al tratamiento¹⁵, por lo que es fundamental la educación, insistir en las medidas higiénico dietéticas, la alimentación saludable y fomentar la actividad física, a fin de mejorar no sólo la calidad de vida los pacientes, sino también del pronóstico de su enfermedad.

Muchos pacientes tienen dificultad para acceder a las consultas con el especialista, o en ocasiones minimizan los síntomas, se automedican, o también influye el bajo nivel socioeconómico, por lo que es fundamental la educación, así como la creación de Unidades de Artritis de inicio, que tienen como objetivo captar a los pacientes desde el inicio de la enfermedad y así poder iniciar el tratamiento lo más precoz posible, realizar el seguimiento cercano de los mismos y poder realizar una educación integral de los pacientes respecto a su propia enfermedad, así como también de los médicos de atención primaria; de manera a realizar una derivación oportuna y minimizar los efectos a largo plazo de la enfermedad, demostrados por la mayor frecuencia de osteoporosis y alteraciones funcionales encontradas en el presente estudio.

Llama la atención que los pacientes con menor duración de enfermedad (<12 m) presentaron peores índices de actividad de la AR, haciendo hincapié que es

esta etapa la más importante para el inicio del tratamiento específico, a fin de poder frenar la inflamación y evitar las secuelas de la enfermedad^{25,26}.

En el grupo de pacientes de más de 5 años de duración de enfermedad se ha encontrado un mejor nivel de actividad de la enfermedad, quizás porque este grupo de pacientes cuenta con un seguimiento más regular, un tratamiento personalizado, lo cual además se ve reflejado en el menor índice del EVA de dolor en estos pacientes. Así mismo en este grupo de pacientes se encontró una mayor frecuencia de erosiones, que puede explicarse en el contexto de que existe en los pacientes con enfermedad mayor a 5 años de duración una disociación radiográfica y funcional, respecto a las variables de actividad de la enfermedad²⁷⁻²⁹. Cabe resaltar que estos pacientes además presentan con mayor frecuencia osteoporosis, en gran medida, por el uso prolongado de corticoides, lo que refuerza la importancia del inicio oportuno de fármacos ahorradores de corticoides.

Se ha descrito que el índice de HAQ aumenta aproximadamente 1% en forma anual. Los fármacos modificadores de la enfermedad disminuyen significativamente los valores del HAQ en los pacientes, y estos valores bajos se mantienen en el tiempo. A los 5 años del tratamiento este impacto se ve minimizado, lo cual se constata en los valores de HAQ aumentados en nuestros pacientes³⁰.

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en dos centros de tercer nivel que busca caracterizar a los pacientes paraguayos con AR. En su mayoría eran mujeres, de edad media, de una media de 9 años de duración de enfermedad, un alto porcentaje estaba en remisión o baja actividad, las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA y la obesidad.

Los pacientes con menor duración de enfermedad presentaron peores índices de actividad, forma de inicio oligoarticular, y con mayor frecuencia peso normal, mientras que el grupo de mayor duración de enfermedad presentó mejor actividad de la enfermedad, mayor frecuencia de erosiones y mayores niveles de HAQ.

Estos datos hacen importantes a la detección temprana y manejo oportuno de estos pacientes como parte de estrategias de salud pública, sobre todo teniendo en cuenta el acceso limitado a terapéuticas, rehabilitación y tratamientos ortopédicos en pacientes de nuestro país. Así como intensificar en la educación,

las medidas higiénico dietéticas, fomentar la actividad física, a fin de mejorar no solo la calidad de vida de los pacientes, sino fundamentalmente mejorar el pronóstico de la enfermedad³¹. Se necesitan más estudios en pacientes paraguayos con Artritis reumatoide, con un mayor número de pacientes, prospectivos, multicéntricos, a fin de poder conocer mejor las características clínicas, la evolución de la enfermedad y sobre todo poder crear mejores herramientas de trabajo, guías de práctica clínica, estrategias de derivación precoz.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. van Riel PLCM, 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):S40-4.
3. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443-50.
4. Castañeda S, Navarro F, Fernández-Carballido C, Tornero C, Marced E, Corteguera M. Diferencias en el manejo de la artritis reumatoide precoz y establecida. *Reumatol Clínica*. 1 de mayo de 2011;7(3):172-8.
5. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):S3.
6. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatol Oxf Engl*. 2000;39(6):603-11.
7. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):335-40.
8. Fonseca JE, Canhão H, Teixeira da CJC, Pereira da SJA, Queiroz MV. Global functional status in rheumatoid arthritis: disease duration and patient age. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):32-4.
9. Calvo-Alén J, Corrales A, Sánchez-Andrada S, Fernández-Echevarría MA, Peña JL, Rodríguez-Valverde V. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24(5):485-9.
10. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):22-9.
11. Dm van der H, M van 't H, Pl van R, Lb van de P. Development of a Disease Activity Score Based on Judgment in Clinical Practice by Rheumatologists [Internet]. Vol. 20, *The Journal of rheumatology*. J Rheumatol; 1993 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8478878/>

12. 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.
13. 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
14. Vista de Características clínicas de pacientes paraguayos con Artritis Reumatoide establecida | Revista Paraguaya de Reumatología [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/21/135>
15. Paats A, Román L, Acosta R, Villalba SC. Impacto de la obesidad y su relación con la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Paraguaya Reumatol.* 29 de diciembre de 2018;4(2):31-8.
16. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2009;15(4):203-10.
17. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis | Rheumatology | Oxford Academic [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/suppl_2/ii7/1783870
18. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007;46(2):350-7.
19. Scott IC, Ibrahim F, Panayi G, Cope AP, Garrood T, Vincent A, et al. The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):20-6.
20. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(5):172-9.
21. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279.
22. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2010;16(1):15-8.
23. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, Soler M del P, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatol Clínica.* 2016;12(6):313-8.
24. Ríos C, Maldonado G, Paredes C, Ferro C, Moreno M, Vera C, et al. Clinical and serological characteristics of Ecuadorian patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2017;9:117-22.
25. 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.
26. Corominas H, Narváez J, Díaz-Torné C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D, et al. Retraso diagnóstico y terapéutico de la artritis reumatoide y su relación con dispositivos asistenciales en Catalunya. *Estudio AUDIT. Reumatol Clínica.* 2016;12(3):146-50.
27. Sokka T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):284-90.
28. Pincus T, Sokka T, Kavanaugh A. Relative versus absolute goals of therapies for RA: ACR 20 or ACR 50 responses versus target values for «near remission» of DAS or single measures. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5 Suppl 35):S50-56.
29. Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, Wells GA, Michaud K. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2007;57(6):935-42.
30. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
31. Pincus T, Sokka T. How can the risk of long-term consequences of rheumatoid arthritis be reduced? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(1):139-70.