

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON ACTIVIDAD ALTA Y MODERADA TRATADOS CON bDMARDS, MEDIDA CON DAS28. FUNDACIÓN INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL ATLÁNTICO

CLINICAL EVOLUTION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS HIGH AND MODERATE ACTIVITY TREATED bDMARDS, MEASURE DAS28. FUNDACION INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL ATLANTICO

Dayana Morales¹, José Salas², Jaime Pinedo³

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución clínica de pacientes con artritis reumatoide con actividad alta y moderada tratados con bDMARDS, medida con DAS28. Fundación Investigación Médica del Atlántico, periodo enero-mayo de 2015.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo observacional serie de casos, ambispectivo, en 39 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron previamente metotrexate (MTX) que se les inició bDMARDS con actividad alta y moderada según el DAS28 y les realizaron controles establecidos (3, 6, 9 y 12 meses).

Resultados: La distribución del género mostró mayor frecuencia en el género femenino con el 84,6 %; la edad media fue de 51,4 ± 16,0 años; el tiempo medio de diagnóstico 7,1 ± 5,2 años; el 100 % de los pacientes ingresaron con actividad moderada y alta (DAS28), a los 12 meses de tratamiento se observó baja actividad en el 33,3 %, actividad moderada en el 56,4 % y alta actividad en el 10,3 %.

Conclusiones: Los pacientes que reciben tratamiento con bDMARDS presentan una evolución clínica satisfactoria, mejorando significativamente su capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida.

Palabras clave: Artritis reumatoide, bDMARDS, DAS28.

ABSTRACT

Objective: Determine clinical evolution of patients with rheumatoid arthritis high and moderate activity treated bDMARDS, measure DAS28. Fundacion Investigacion Medica del Atlantico, period January-May 2015.

Materials and Methods: Ambispective descriptive study, in 39 patients diagnosed with rheumatoid arthritis previously treated with methotrexate (MTX) and began bDMARDS with high and moderate activity by DAS28, set controls (3, 6, 9 and 12 months) were performed.

Results: Sex distribution showed more frequent in females with 84.6 %; the mean age was 51.4 ± 16.0 years; the mean time of diagnosis 7.1 ± 5.2 years; 100 % of patients admitted with moderate and high activity (DAS28), after 12 months of treatment low activity was observed in 33.3 % moderate activity in 56.4 % and high activity at 10.3 %.

Conclusions: Patients treated with bDMARDS exhibit satisfactory clinical outcome, significantly improving functional capacity, the structural damage and the quality of life of these patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, bDMARDS, DAS28.

Recibido: Julio 22 de 2015

Aceptado: Agosto 28 de 2015

-
1. MD Residente de Medicina Interna III año Universidad Libre. dayimh@yahoo.es
 2. MD Internista, Reumatólogo. Instituto Nacional de Reumatología, Montevideo, Uruguay.
 3. Centro de Investigaciones Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune y multisistémica, cuyo principal órgano blanco es la membrana sinovial (1); afecta aproximadamente al 1 % de la población adulta en todo el mundo siendo más frecuente en las mujeres con una relación 3:1, puede aparecer a cualquier edad sin embargo esta relación disminuye a medida que aumenta la edad (2). Aunque la causa de esta enfermedad es desconocida, se ha asociado en su desarrollo a factores ambientales, endocrinos y genéticos, los cuales varían entre poblaciones (3).

La AR constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, a sus graves consecuencias funcionales y al alto impacto económico y social. Algunos estudios epidemiológicos en Colombia han reportado una prevalencia del 0,4 % (4); en estudios poblacionales en diferentes países, han mostrado una prevalencia general entre 0,5 % (5) y 1 % (6). Según el censo del año 2005 en el país mínimo deben existir aproximadamente 200.000 pacientes con AR incluida la población juvenil (7,8).

Los costos asociados a esta enfermedad pueden ser directos, indirectos e inclusive muy difíciles de determinar; en los costos directos se incluyen los relacionados al sistema de salud encargado de la prestación del servicio (atención médica, procedimientos diagnósticos, tratamientos, hospitalizaciones, pensión temprana, entre otros); en los costos indirectos se menciona la pérdida de la productividad y la disminución de los ingresos, etc., sin mencionar dentro de estos costos lo relacionado al deterioro de la calidad de vida de los pacientes (3).

Pugner y cols estimaron que los costos de la AR pueden oscilar entre US\$ 12100 y 15238 por paciente y por año (8); sin embargo otras estimaciones hacen referencia de presupuestos de hasta 50.000 dólares anuales (9). En los Estados Unidos los gastos anuales generados por esta enfermedad han llegado a equiparar al de las enfermedades cardiovasculares (9) y es hasta 3 veces superior al de los sujetos sin esta enfermedad (10).

En Colombia no se cuenta con información exacta sobre los valores de la AR aunque se conoce que a diferencia de los estudios en países industrializados, la mayor magnitud corresponde a los medicamentos, lo que constituye un gran problema para lograr una adecuada adherencia a la terapia (4). Igualmente se conoce que en el país la AR es la segunda causa de pérdida de años de vida saludable por discapacidad en mujeres entre los 15 y los 44 años, además que entre el 43 y el 50 % presenta incapacidad para laborar después de 5 a 10 años del inicio de la enfermedad (11).

El tratamiento oportuno y adecuado de la AR, recalca en un aumento de la probabilidad de limitar la progresión del daño articular, desencadenando la mejoría de la funcionalidad y la calidad de vida, disminuyendo el impacto socioeconómico de la enfermedad. El objetivo del tratamiento radica en la desaparición de la inflamación para evitar la destrucción articular y preservar la función, la productividad y la independencia del paciente; para esto se incluyen aspectos farmacológicos y no farmacológicos siendo el tratamiento integral de vital importancia para motivar el interés, el apego y la adaptación del paciente al mismo, requisito fundamental para lograr un control adecuado de la enfermedad (12).

La terapia individual con drogas modificadoras de la AR (DMARD) ofrece el mejor potencial para cumplir los objetivos del tratamiento, con una alta reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR (6); el metotrexato (MTX) es considerado el DMARD de elección inicial, ya sea solo o combinado, debido a que este presenta un perfil favorable de eficacia y toxicidad, y se ha demostrado que más de la mitad de los pacientes tratados con el MTX continúan recibiendo este tratamiento después de tres años, a diferencia de los otros DMARD (13).

En los últimos años se ha producido un gran avance en el tratamiento de la artritis reumatoide, gracias a un mejor conocimiento de la función de las células y moléculas mediadoras de la inflamación y su participación en la AR. Nuevas técnicas biológicas permiten actualmente identificar citocinas que participan en el proceso inflamatorio; por lo que se posibilita producir anticuerpos (Anticuerpos Monoclonales) capaces de bloquear estas citocinas. Se puede entonces actuar específicamente en distintos momentos del proceso inflamatorio, retardando el proceso crónico, que tiende a destruir la articulación y es muchas veces irreversible. Entre las diferentes citocinas que participan en el proceso inflamatorio y contra quienes se han desarrollado anticuerpos se destacan el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), la interleukina 1 y la interleukina 6, estas actúan aumentando la inflamación por lo que son catalogadas como citocinas pro-inflamatorias (14,15). El TNF es fundamental en las reacciones inflamatorias e inmunológicas normales y patológicas, este es producido en su gran mayoría por células (los macrófagos) (15). Se han desarrollado agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral, que inhiben su acción; estos nuevos agentes biológicos son eficaces y tienen pocos efectos secundarios, excepto tal vez por la posibilidad de

infecciones y reactivación de tuberculosis y para algunos autores están indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide en los casos en que los medicamentos tradicionales han fallado (10).

La eficacia tanto de la terapia con metotrexato (DMARD) como con agentes biológicos (bDMARDS), viene siendo motivo de estudios, siendo el más grande de estos el estudio PRESERVE, el mayor estudio clínico que mostró que los pacientes con artritis reumatoide moderada ($DAS28 > 3,2$ y $\leq 5,1$) que recibieron semanalmente 50 mg de etanercept con metotrexato presentaron una mejoría superior en la semana 88 frente a aquellos que recibieron solo metotrexato. Concretamente, después de 36 semanas de tratamiento, el índice de baja actividad de la enfermedad (LDA, por sus siglas en inglés, $DAS28 \leq 3,2$) fue superior en la semana 88 de seguimiento en los pacientes que tomaron 50 mg de etanercept con metotrexato (82,6 %) frente a los que recibieron solo metotrexato (42,6 %, $P < 0,0001$ en comparación con cualquiera de los grupos etanercept) (16). En un meta-análisis se concluye que el tratamiento con fármacos biológicos (bDMARDS) (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o rituximab) condujo a una mayor mejoría clínicamente en comparación con los DMARD (17).

En Colombia se observa que la terapia con metotrexato (DMARD) es ampliamente utilizada en la intervención temprana, sin embargo esta ha venido siendo desplazada por la aparición de los agentes biológicos anti-TNF (bDMARDS) que de acuerdo a diferentes estudios clínicos (16) y meta-análisis (17) muestran mayor eficacia tanto en terapia individual como en terapia combinada. En el país el alto costo de los biológicos (bDMARDS) es una limitación

muy importante para iniciarlos tempranamente, por lo que se han reservado para casos severos con múltiples factores de riesgo, así como para aquellos pacientes con pobre respuesta a la terapia convencional. No existe a nivel local evidencia científica reportada que valore la utilidad de los bDMARDS en pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada; esta evidencia es la piedra angular al momento de la justificación ante diferentes entes del porqué el advenimiento de la terapia con biológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo observacional serie de casos ambispectivo, diseñado con el objetivo de describir la evolución clínica de pacientes con artritis reumatoide con actividad alta y moderada tratados con bDMARDS, medida con DAS28. Fundación Investigación Médica del Atlántico, periodo enero-mayo de 2015.

La población está compuesta por 326 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, que recibieron previamente metotrexate (MTX); de estos, 124 fueron tratados con bDMARDS. Aplicados los criterios de inclusión muestra por conveniencia de 39 pacientes en los que se inició bDMARDS con actividad alta y moderada según el DAS28.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide.
- Pacientes con tratamiento previamente con metotrexate (MTX) y que se le inicie bDMARDS biológicos.
- Pacientes con actividad moderada y alta según DAS28.

- Pacientes con al menos cuatro controles (3 meses-6 meses-9 meses-12 meses).
- Expedientes e historias clínicas completas.

Se excluyeron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes sin evaluación en controles planteados.
- Historias clínicas incompletas.

Se identificaron con base de datos sistematizada del consultorio del Dr. José Salas, los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con actividad moderada y alta según el DAS28, que recibieron previamente metotrexate (MTX) con baja respuesta y en quienes se inició bDMARDS, instaurados entre el mes de mayo-junio de 2014, y se les realizaron controles establecidos (3, 6, 9 y 12 meses).

La fuente de la información es mixta; primaria en aquellos pacientes que se realizó valoración clínica en consulta externa, y la fuente secundaria tomada de los formularios de recolección de la información prediseñado e historia clínica.

La corrección y revisión de los datos, incluyeron la tabulación de los resultados realizada mediante programa EpiInfo 7.0; se valoraron parámetros estadísticos como media, valor de p, prueba de Tstudent; se trabajó con índice de confianza del 95 %.

RESULTADOS

La muestra está dada por 39 pacientes en quienes se inició bDMARDS biológicos con actividad moderada y alta según el DAS28, establecidos y quienes cumplieron controles a 3, 6, 9 y 12 meses. La distri-

bución del sexo mostró mayor frecuencia en el género femenino con el 84,6 %; de acuerdo a la edad el 71,8 % de los pacientes era mayor de 45 años con una media de $51,4 \pm 16,0$ años; se observó que según el tiempo de diagnóstico de la enfermedad el 56,4 % presentó diagnóstico de mayor a cinco años con media de $7,1 \pm 5,2$ años (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas de sexo, edad y tiempo de diagnóstico

Variables	No.	%
Género		
Masculino	6	15,4
Femenino	33	84,6
Edad		
≤ 45 años	11	28,2
> 45 años	28	71,8
Tiempo de diagnóstico		
≤ 5 años	17	43,6
> 5 años	22	56,4

Fuente: Fundación Investigación Médica del Atlántico

En la Tabla 2 se observa la evolución de parámetros de laboratorio (VSG y PCR) al inicio del tratamiento y en los respectivos controles; donde se muestran diferencias estadísticamente significativas al comparar la media estadística de la VSG y la PCR al inicio con el cuarto control realizado a los 12 meses de tratamiento.

La clinimetría valorada por el recuento de articulaciones tumefactas (RAT), recuento de articulaciones dolorosas (RAD), percepción del dolor (EVA); mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de inicio de tratamiento con los valores durante el cuarto control, observándose una disminución significativa de estos parámetros (Tabla 3).

Al valorar de acuerdo al *Disease Activity Store*

Tabla 2. Comparación de medias de VSG y PCR al inicio y durante controles

Laboratorio	Inicio	1er. control	2do. control	3er. Control	4to. control	Análisis
VSG mm/h	$28,4 \pm 14,6$	$23,2 \pm 9,1$	$22,3 \pm 11,0$	$18,4 \pm 10,0$	$16,4 \pm 6,9$	p: 0,0001 t: 4,6 C: 95 %
PCR mg/L	$23,4 \pm 24,3$	$21,3 \pm 22,8$	$17,1 \pm 21,2$	$15,1 \pm 18,9$	$11,6 \pm 15,4$	p: 0,012 t: 2,56 C: 95 %

Fuente: Fundación Investigación Médica del Atlántico

Tabla 3. Comparación de medias de clinimetría (recuento de articulaciones tumefactas (RAT), recuento de articulaciones dolorosas (RAD), percepción del dolor (EVA))

Clinimetría	Inicio	1er. control	2do. control	3er. control	4to. control	Análisis
RAT	$9,9 \pm 4,1$	$6,3 \pm 3,8$	$7,1 \pm 4,1$	$5,5 \pm 3,9$	$4,3 \pm 3,8$	p: 0,0001 t: 6,26 C: 95 %
RAD	$9,9 \pm 5,0$	$7,1 \pm 5,6$	$7,0 \pm 5,0$	$6,0 \pm 5,3$	$4,6 \pm 5,0$	p: 0,0001 t: 4,57 C: 95 %
EVA	$6,8 \pm 2,2$	$5,2 \pm 2,5$	$4,6 \pm 2,3$	$4,2 \pm 2,2$	$3,1 \pm 1,7$	p: 0,0001 t: 8,16 C: 95 %

Fuente: Fundación Investigación Médica del Atlántico

(DAS28), el 100 % de los pacientes ingresaron con actividad moderada y alta (> 5,1 enfermedad muy activa, >3,2 y ≤ 5,1 actividad moderada), de estos en actividad alta el 74,4 % y actividad moderada el 25,6 %; durante el primer control se observó baja actividad en el 12,8 %, actividad moderada en el 38,5 % y alta actividad en el 48,7 %; para el segundo control actividad baja en el 12,8 %, actividad moderada en el 48,7 % y alta actividad en el 38,5 %; en el tercer control baja actividad en el 12,8 %, actividad moderada en el 59 % y alta actividad en el 28,2 %; para el cuarto control realizado a los 12 meses de tratamiento se observó baja actividad en el 33,3 %, actividad moderada en el 56,4 % y alta actividad en el 10,3 % (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En Colombia se estima que la AR tiene una prevalencia del 0,4 % (4) y afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, a sus graves consecuencias funcionales y al alto impacto económico y social. Un tratamiento adecuado y oportuno aumenta la probabilidad de limitar la progresión del daño articular y, consecuentemente, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, así como disminuir el impacto socioeconómico que genera. Es bien sabido que el manejo de la artritis reumatoide ha tenido avances muy importantes

Tabla 4. Evolución de pacientes de acuerdo a DAS28

Evolución DAS28	Tiempo		Inicio		1er. control		2do. control		3er. control		4to. control	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
> 5,1	29	74,4	19	48,7	15	38,5	11	28,2	4	10,3		
> 3,2 - ≤ 5,1	10	25,6	15	38,5	19	48,7	23	59	22	56,4		
≤ 3,2	0	0	5	12,8	5	12,8	5	12,8	13	33,3		
TOTAL	39	100	39	100	39	100	39	100	39	100		

Fuente: Fundación Investigación Médica del Atlántico

Tabla 5. Comparación de medias de DAS28 al inicio y controles

	Inicio	1er. control	2do. control	3er. control	4to. control	Análisis
DAS28	5,80 ± 0,95	4,93 ± 1,31	4,75 ± 1,43	4,36 ± 1,27	3,81 ± 1,37	p: 0,0001 t: 7,4 C: 95 %

Fuente: Fundación Investigación Médica del Atlántico

En la Tabla 5 se comparan las medias obtenidas de acuerdo a la valoración de DAS28, desde el inicio y en cada uno de los controles, demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre las medias al inicio y las obtenidas para el cuarto control.

en los últimos años, destacando la utilidad de los anti-TNF-α y otros agentes biológicos que han demostrado ser efectivos y seguros en quienes no han respondido al tratamiento convencional.

La muestra de esta investigación está compuesta

por un total de 39 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron previamente metotrexate (MTX) con baja respuesta y que iniciaron bDMARD con actividad moderada y alta según el DAS28 y en quienes se realizaron al menos cuatro controles trimestrales. Los bDMARD utilizados en esta investigación, fueron el etanercept 20,8 %, Certolizumab 20,8 %, adalimumab 17,9 %, tocilizumab 15,4 %, abatacept 12,8 %, rituximab 7,7 % y golimumab 5,1 %.

La distribución del género mostró que la mayor prevalencia se observa en el sexo femenino con un 84,6 %, de la misma manera el 71,8 % de los pacientes presentaba edad mayor de 45 años con una media de $51,4 \pm 16,0$ años; este comportamiento es similar al descrito por diferentes autores a nivel internacional como Silman y cols (6) y por Callhoff y cols (12) entre otros, así como por estudios nacionales (17) donde la prevalencia del género femenino en artritis reumatoide fue del 79,4 % con edad media de $49,8 \pm 11,4$ años. Por otra parte la edad media de tiempo de diagnóstico de la enfermedad al inicio de la terapia bDMARD fue de $7,1 \pm 5,2$ años con mayor frecuencia en pacientes con tiempo de diagnóstico mayor de cinco años un 56,4 %. Estos datos difieren de lo descrito por Díaz y cols (18) en población costarricense, donde la media de tiempo de diagnóstico hasta el inicio de terapia biológica fue de $9,68 \pm 7,34$ años, esto posiblemente explicado por el mayor acceso a esta terapia en los últimos años en Colombia, igualmente a un inicio temprano de esta opción terapéutica debido a resultados negativos con DMARD.

Se valoraron al inicio y durante los controles, el comportamiento de parámetros de laboratorio, como la velocidad de sedimentación globular (VSG)

y la proteína C reactiva (PCR), donde en cada uno de los controles se observó la disminución de estos. En el caso de la VSG la media al inicio de la terapia fue de $28,4 \pm 14,6$ mm/h cayendo a $16,4 \pm 6,9$ mm/h a los 12 meses de tratamiento, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$). Igualmente se apreció disminución de la PCR que presentó una media al inicio del tratamiento de $23,4 \pm 24,3$ mg/L con descenso paulatino a los 12 meses hasta los $11,6 \pm 15,4$ mg/dL ($p=0,012$); Marnell y cols (19) describen descenso de niveles de VSG y PCR en pacientes con AR con adecuada respuesta a tratamiento, sin embargo este descenso puede no ser significativo en pacientes con respuesta parcial al tratamiento.

Se realizó clinimetría valorada por el recuento de articulaciones tumefactas (RAT), recuento de articulaciones dolorosas (RAD) y percepción del dolor (EVA), observándose diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias arrojadas al inicio del tratamiento con las arrojadas al cuarto control (12 meses); el RAT al inicio presentó una media de $9,9 \pm 4,1$ alcanzando los $4,3 \pm 3,8$ ($p=0,0001$), para el RAD la media al ingreso fue de $9,9 \pm 5,0$ llegando a $4,6 \pm 5,0$ ($p=0,0001$) a los 12 meses de tratamiento; según la EVA la media inició en $6,8 \pm 2,2$; esta disminuyó a $3,1 \pm 1,7$ durante el cuarto control; estas diferencias demuestran una mejoría significativa en la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida de los pacientes que reciben bDMARD, tal como le reporta Singh (15), y más recientemente el estudio PRESERVE (16).

De acuerdo a los criterios de ingreso a la terapia biológica, en estos pacientes se inició con actividad moderada y alta según *Disease Activity Store* (DAS28), de estos en actividad alta el 74,4 % y acti-

vidad moderada el 25,6 % (media= 5,80 ± 0,95) al inicio del tratamiento; durante el primer control se observó baja actividad en el 12,8 %, actividad moderada en el 38,5 % y alta actividad en el 48,7 % (media= 4,93 ± 1,31); para el segundo control actividad baja en el 12,8 %, actividad moderada en el 48,7 % y alta actividad en el 38,5 % (media= 4,75 ± 1,43); en el tercer control baja actividad en el 12,8 %, actividad moderada en el 59 % y alta actividad en el 28,2 % (media= 4,36 ± 1,27); para el cuarto control realizado a los 12 meses de tratamiento se observó baja actividad en el 33,3 %, actividad moderada en el 56,4 % y alta actividad en el 10,3 % (media= 3,81 ± 1,37). Al comparar los valores medios al ingreso con los reportados durante el cuarto control, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,0001$); debe anotarse que de acuerdo a los criterios de remisión de EULAR (DAS28 < 2,6), esta se alcanzó en un 23,1 %; es importante mencionar que en el estudio PRESERVE (16), se logró actividad baja de la enfermedad en el 83 % de los pacientes a la semana 88 de tratamiento, sin embargo en dicha investigación ingresaron pacientes con actividad moderada, mientras que en esta serie el 74,4 % de los pacientes presentaron alta actividad al ingreso de la enfermedad y el control fue realizado aproximadamente a las 52 semanas de inicio de la terapia. Por otra parte el estudio de Díaz y cols (18) reportó disminución a índice de actividad bajo en el 60,6 % con remisión (DAS28 ≤ 2,6) en el 45,5 %, pero debe anotarse que el periodo para la valoración de la eficacia de dicho estudio no estuvo programado, por lo que la evaluación varió en cada caso, con una media de 15,83 meses (1 a 42 meses).

Por último se menciona que no se reportaron efectos adversos mayores, asociados al tratamiento con bDMARD, lo que demuestra la buena seguridad reportada en la literatura (11,16-18).

CONCLUSIONES

Los datos reportados en esta investigación, llevan a concluir que los pacientes con artritis reumatoide con actividad alta y moderada medida por puntuación de la actividad de la enfermedad (*Disease Activity Score: DAS28*) y quienes recibieron previamente metotrexate (MTX) con baja respuesta a este y que reciben tratamiento con bDMARDS, presentaron una evolución clínica satisfactoria, mejorando significativamente la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida de estos pacientes, demostrando un descenso significativo a los 12 meses de tratamiento en niveles de VSG y PCR, así como en el recuento de articulaciones tumefactas (RAT), recuento de articulaciones dolorosas (RAD) y la percepción del dolor (EVA), lográndose baja actividad de la enfermedad en el 33,3 %, donde el 23,1 % de los pacientes se consideró en remisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(9):2569-81.
2. Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39(2):212-7.
3. Anaya JM, Pineda-Tamayo R, Gómez LM, Galarza Maldonado C, Rojas-Villaraga A, Martín J. Artritis reumatoide: bases moleculares, clínicas y terapéuticas. Medellín: CIB, Universidad del Rosario, FUNPAR; 2006.

4. 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(5):617-24.
5. Weiss JE, Iltis N. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin Am*. 2007; 33(4):441-70.
6. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
7. Ravelli A and Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767-78.
8. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K. The Cost of Rheumatoid Arthritis: An International Long-term View. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 29:305-20.
9. Rueda J, González H, Abello-Banfi M. Evaluación y seguimiento de pacientes con artritis reumatoide. Colombia: Edimeco S A; 1998.
10. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St.Clair EW, Baker D, Bala M. Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:510-4.
11. Caballero C, Chalem P, Londoño J, Restrepo J, Iglesias A, Sánchez P, et al, Primer consenso colombiano sobre el tratamiento de la artritis reumatoide temprana. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2002; 9(2):323-331.
12. Callhoff J, Weib A, Zink A, and Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis-a meta-analysis. *Rheumatology*. 2013; 52:2127-35.
13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:762-84.
14. Neogi T, Aletaha D, Silman A, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(9):2582-91.
15. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1:83-4.
16. PRESERVE STUDY. Mantenimiento, reducción o retirada de etanercept después del tratamiento con etanercept y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide moderada: ensayo controlado aleatorio. *The Lancet*. 2013; 381(9870):918-929.
17. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M. Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1* 04 QRRAA alleles. *Genes and Immunity*. 2002; 3:56-8.
18. Díaz J, Brenes F. Eficacia de los agentes anti-TNF α en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica. *Rev. Colomb. Reumatol*. 2010; (17)4:205-11.
19. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005; 117:104-11.