

Original

Caracterización clínico epidemiológica de UNA cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide: Datos preliminares

Sonia Cabrera-Villalba^{1,2} , Claudia Coronel¹ , Lourdes Román³ ,
Vania Valinotti² , Angélica Amarilla² , Mariela Zarza² , Evelyn Leiva¹ ,
Paola Pusineri¹ , Raquel Aranda¹ , Alexis Pineda⁴ , Gabriela
Avila-Pedretti¹ , Paloma de Abreu⁵ 

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

²Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Hospital Central del Instituto de Previsión Social-Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay.

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital de Villa Elisa. Villa Elisa, Paraguay.

⁴Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá, Itauguá, Paraguay.

⁵Sociedad Paraguaya de Reumatología. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

2/11/2024

Fecha de aprobación

9/12/2024

Palabras clave

artritis reumatoide,
características clínicas,
pronóstico, tratamiento

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, sistémica. El diagnóstico temprano, la implementación de un tratamiento bajo objetivos específicos, estrictos y el desarrollo de nuevos tratamientos han mejorado el pronóstico de los pacientes.

Objetivo: Proporcionar información detallada sobre las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con AR en el país.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, de corte transversal, de una cohorte de pacientes con AR, de tres centros de tercer nivel en Paraguay. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas, actividad de la enfermedad, tratamiento, erosiones radiológicas y grado de discapacidad. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas en medias con el desvío estándar.

Resultados: Se incluyeron en el estudio a 426 pacientes con diagnóstico de AR, 84,5% mujeres, con un promedio de edad de $56,8 \pm 14,09$ años, y una duración de enfermedad de $12,7 \pm 19,6$ años. El 53,3% tenía una educación escolar básica. El 25,5% tenía manifestaciones extra-articulares. 71,4% tenían anti-CCP positivo y el 69,2% Factor Reumatoide positivo. El 68,2% recibía metotrexato, y el 39% estaba en remisión por DAS 28. Más del 60% tenían al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión arterial sistémica y la obesidad las más frecuentes.

Conclusión: Presentamos la fase preliminar de una cohorte multicéntrica de pacientes con AR que revela la realidad de los pacientes paraguayos. En esta cohorte de pacientes con AR ya establecida, existe un predominio de mujeres. Las características clínicas evidenciaron un predominio de factores de mal pronóstico. La forma de inicio más frecuente fue la poliarticular, en su gran mayoría eran seropositivos y a títulos altos. Un tercio de los pacientes presentaba manifestaciones extra-articulares, siendo la más frecuente el ojo seco. Más del 60% tenían al menos una comorbilidad, siendo la HTA y la obesidad las más frecuentes.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
gaby.avila.pedretti@
gmail.com
(G. Avila-Pedretti)

Editor Responsable: Zoilo Morel 

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

Clinical-epidemiological characterization of UNA cohort of patients with rheumatoid arthritis: Preliminary data

ABSTRACT

Corresponding author

Email:
gaby.avila.pedretti@
gmail.com
(G. Avila-Pedretti)

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, systemic inflammatory disease. Early diagnosis, the implementation of targeted, strict treatment goals and the development of new therapies, have improved the prognosis of these patients.

Objective: To provide detailed information on the demographic, clinical, and therapeutic characteristics of RA patients in the country.

Materials and Methods: Descriptive, cross-sectional study of a cohort of RA patients from three tertiary centers. Clinical-epidemiological variables, disease activity, treatment, presence of radiological erosions, and degree of disability were analyzed. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages, and quantitative variables as means with standard deviation.

Results: The study included 426 patients with a diagnosis of RA, 84.5% female, with an average age of 56.8 ± 14.09 years, and a disease duration of 12.7 ± 19.6 years. A total of 53.3% had a basic school education. 25.5% had extra-articular manifestations. 71.4% had positive anti-CCP and 69.2% had positive Rheumatoid Factor. 68.2% received methotrexate, and 39% were in disease remission by DAS 28. More than 60% had at least one comorbidity, with high blood pressure and obesity being the most frequent.

Conclusion: We present the preliminary phase of a multicenter cohort of patients with RA that reveals the reality of Paraguayan patients. In this cohort of patients with already established RA, there is a predominance of women. The clinical characteristics showed a predominance of poor prognostic factors. The most frequent form of onset was polyarticular, the vast majority were seropositive and had high titers. One third of the patients presented extra-articular manifestations, the most frequent being dry eye. More than 60% had at least one comorbidity, the most frequent being hypertension and obesity.

Keywords

rheumatoid arthritis,
clinical features,
prognosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, sistémica, que afecta principalmente a las articulaciones de las manos y los pies, de forma simétrica, y con frecuencia presenta manifestaciones extraarticulares^{1,2}. Afecta aproximadamente entre el 0,5 y 1,2% de la población mundial, siendo más frecuente en mujeres, mayormente en edad productiva³.

Su prevalencia varía considerablemente entre diferentes poblaciones, y aunque se dispone de información epidemiológica en algunos países, los datos nacionales sobre las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con AR en nuestra región son limitados. La ausencia de registros exhaustivos y estudios locales impide un entendimiento claro del perfil de la enfermedad y de su impacto en nuestra población, lo que a su vez dificulta el diseño de estrategias de manejo y prevención adaptadas a las necesidades específicas de este grupo de pacientes.

Sin un tratamiento oportuno y adecuado puede producir destrucción articular progresiva, erosiones óseas y mayor discapacidad⁴. Se ha demostrado en diferentes estudios, la asociación de la AR con una mayor tasa de mortalidad que la población general, siendo la principal causa de muerte las enfermedades cardiovasculares^{5,6}. Existen factores de riesgo de mal pronóstico como edad avanzada, sexo masculino, factor reumatoide, número de articulaciones comprometidas, discapacidad funcional medida por HAQ (Health Assessment Questionnaire), bajo nivel educativo, los cuales empeoran la evolución de la enfermedad⁷⁻⁹.

Aunque todavía no existe una cura para la AR, afortunadamente el pronóstico ha mejorado drásticamente en los últimos años. El diagnóstico temprano, las estrategias de tratamiento más estrictas, y fundamentalmente el avance y la aparición de nuevos tratamientos, ha conseguido llegar al objetivo de la remisión de la enfermedad y reducir la progresión del daño articular^{7,10}. Sin embargo, las tasas de remisión son más bajas en los países de bajos ingresos, debido al acceso inadecuado a la atención óptima y al tratamiento adecuado¹¹.

El objetivo del presente estudio es el de proporcionar información detallada sobre las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con AR en el país, contribuyendo así a la comprensión de la enfermedad en nuestro contexto. Los hallazgos de este estudio tendrán implicaciones importantes para la toma de decisiones en salud pública, permitiendo el desarrollo de políticas basadas en evidencia, orientadas a mejorar el diagnóstico temprano, optimizar el manejo terapéutico y reducir el impacto socio-económico de la AR en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de AR según los criterios de ACR/EULAR 2010¹², con seguimiento regular en los Servicios de Reumatología de tres centros de referencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades reumatológicas en el Paraguay. Se registraron variables epidemiológicas (i.e. edad, género, procedencia, años de educación, máximo grado académico, estado civil, menarca, menopausia, número de hijos, tabaquismo), clínicas (i.e. duración de enfermedad, forma de inicio), comorbilidades (i.e. HTA, Dislipidemia, Obesidad, Osteoporosis, Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, Neoplasia) presencia de manifestaciones extra articulares (i.e. ojos secos, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), nódulos reumatoides), tratamiento (i.e. metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, terapia biológica, glucocorticoides), datos de laboratorio (i.e. factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (Anti-CCP), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), actividad de la enfermedad medida por el DAS 28¹³). Así mismo, se determinó la presencia o no de erosiones en las radiografías de manos y/o pies. El grado de discapacidad fue determinado mediante el cuestionario *Health Assesment Questionnaire* (HAQ).

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medias con el desvío estándar. Se utilizó el sistema estadístico SPSS versión 23 para el cálculo estadístico. En este estudio se cumplió con la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron 426 pacientes con diagnóstico de AR, el 58,2% (248) pertenecían al Instituto de Previsión Social (IPS), el 36,8% (157) al Hospital de Clínicas y el 4,9% (21) a Hospitales del Ministerio de Salud Pública

y Bienestar Social (MSPyBS). El 84,5% (360) eran mujeres con un promedio de edad actual de $56,8 \pm 14,1$ años, y de duración de enfermedad de $12,7 \pm 19,6$ años. El 73,9% provenía de Asunción y Gran Asunción, el 57% estaba casado, la media de educación de la población estudiada fue de $10,1 \pm 4,6$ años. El 13,4% (57/369) era tabaquista. La media de edad de la menarca fue de $13,6 \pm 2,4$ años, de la menopausia fue de $46,4 \pm 7,5$ años, y el promedio del número de hijos fue de $2,6 \pm 2,1$, siendo el mínimo 1 y el máximo 13.

El 68,4% presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (HTA) 44,1 % (188), y la obesidad 35,8%. El 86,8 % era seropositivo para el FR y/o anti-CCP. El 25,45% tenía manifestaciones extra articulares y el 31,4% (116/369) presentaba erosiones en las radiografías.

El 98,9% estaba en tratamiento, siendo el metotrexato el fármaco más utilizado. El promedio de actividad

Tabla 1 Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con Artritis Reumatoide. n:426.

Pacientes con AR	N: 426 (%)
Procedencia:	
Asunción	63 (14,8)
Gran Asunción	252 (59,2)
Interior	111 (26,1)
Estado Civil:	
Soltero	131 (30,8)
Casado	243 (57)
Viudo	15 (3,5)
Educación:	
Escolar básica	216 (53,3)
Educación secundaria	177 (34,7)
Educación universitaria	92 (21,6)
Forma de inicio:	
Monoarticular	32/349 (9,2)
Oligoarticular	56/349 (16)
Poliarticular	249/349 (74,4)
Manifestaciones extraarticulares:	
Ojo seco	43/98 (43,9)
Nódulos Reumatoides	22/98(22,5)
EPID	16/98 (16,3)
Comorbilidades:	
HTA	288/421 (68,4)
Obesidad	188/426 (44)
Osteoporosis	107/293 (35,8)
Diabetes Mellitus	47/152 (30,9)
Hipotiroidismo	59/426 (13,8)
Hipotiroidismo	37/397 (9,3)
Neoplasia	15/399 (3,8)
Serología:	
anti-CCP	262/366 (71,6)
>3 veces VN	216/339 (63,7)
FR positivo	258/373 (69,2)
>3 veces VN	197/347 (56,8)
Tratamiento:	
Metotrexato	253/371 (68,2)
Leflunomida	166/371 (44,7)
Hidroxicloroquina	121/371 (32,6)
Sulfasalazina	10/371 (2,7)
Terapia Biológica	65/371 (17,5)
Glucocorticoides	80/371 (21,6)

EPID: enfermedad pulmonar intersticial, HTA: hipertensión arterial, anti-CCP: anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado, FR: factor reumatoide, VN: valor normal

de la enfermedad medido por DAS 28 fue de $3,2 \pm 1,8$, el 39% estaban en remisión, el 18,7% (65/346) presentaba baja actividad y solo el 11% (39/346) estaba con alta actividad. La media del HAQ fue de $0,3 \pm 0,6$. En la tabla 1 se describen en detalle las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos.

DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado las características clínico-epidemiológicas de pacientes paraguayos con diagnóstico de artritis reumatoide, seguidos en centros de referencia. Los datos epidemiológicos obtenidos podrán ser utilizados para guiar la implementación de políticas de salud pública eficaces. La falta de datos epidemiológicos nacionales limita la capacidad del sistema de salud para estimar la carga real de la enfermedad, prever la demanda de recursos médicos y optimizar el acceso a tratamientos adecuados. Estudios como éste, brindan una base sólida para la toma de decisiones informadas, permitiendo no solo mejorar la atención médica, sino también establecer estrategias preventivas y de diagnóstico temprano que puedan disminuir la progresión de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo.

En nuestro estudio, se observó un predominio del sexo femenino, un hallazgo que coincide con lo reportado en diversas investigaciones anteriores^{14,15}. Tenían una edad media actual que correspondía al quinto decenio de la vida, similar a estudios previos^{15,16}.

La duración prolongada de la enfermedad en nuestra cohorte podría estar asociada con un pronóstico desfavorable, incluyendo una mayor coexistencia de patologías crónicas y un incremento en las manifestaciones extraarticulares, así como una posible respuesta subóptima al tratamiento. La relación entre la duración de la enfermedad y complicaciones como la erosión articular y la osteoporosis también ha sido documentada en estudios previos, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado para prevenir el daño estructural y mejorar la calidad de vida.

Los pacientes presentaban una enfermedad ya establecida de más de 10 años, lo que podría asociarse a factores de peor pronóstico, así como mayor coexistencia con otras patologías crónicas, mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares y en ocasiones menor respuesta al tratamiento¹⁷. En un estudio realizado en una población similar a la nuestra, los pacientes con mayor duración de enfermedad presentaron mayor frecuencia de enfermedad erosiva y osteoporosis¹⁸.

La mayoría de los pacientes provienen de Asunción y Gran Asunción, lo que refleja la geografía de los centros de atención. Sin embargo, la significativa proporción de pacientes del interior del país pone de manifiesto las barreras de acceso a especialistas en reumatología, lo que dificulta un control adecuado y un tratamiento regular. Esta situación resalta la necesidad de mejorar la infraestructura de atención médica en las áreas rurales y aumentar la capacitación de profesionales en estas regiones.

Así mismo, es importante destacar el grado de educación: más del 50% de los pacientes sólo tienen una educación escolar básica. El bajo nivel educativo se ha asociado a una mayor severidad de la enfermedad, falta de apego al tratamiento, así como a la adopción de estilos de vida no adecuados y desconocimiento de la enfermedad^{14,19,20}. Nuestros resultados son semejantes a los obtenidos por Lavariaga en México, donde encontraron que un 53,6% de pacientes contaban con educación secundaria o menos estudios¹⁴.

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido en la AR tanto en su patogenia, como factor de mal pronóstico; en nuestra cohorte hemos encontrado una frecuencia un poco mayor al 10%, similar a la referida en otros estudios^{14,21,22}. Este hallazgo, resalta la necesidad de realizar intervenciones educativas efectivas que fomenten el abandono del hábito tabáquico, dado su impacto en la evolución de la enfermedad.

Es importante destacar que el promedio de número de hijos en nuestras pacientes no presenta una diferencia significativa respecto a la cantidad esperada en la población general de Paraguay²³, resultado que difiere con lo descrito en la literatura sobre el menor número de hijos, y mayor tasa de nuliparidad en mujeres con AR, comparadas con aquellas sin la enfermedad²⁴, lo que abre la puerta a futuras investigaciones sobre la interacción entre la enfermedad y la maternidad en nuestras pacientes.

Un alto porcentaje de pacientes presentó al menos una comorbilidad, siendo la HTA la más frecuente, seguida de la obesidad. Estos datos alarmantes, contrastan con lo descrito en el estudio COMORA, donde encontraron un 22% de pacientes con al menos una comorbilidad²⁵. Así mismo, en dicho estudio se encontró una menor frecuencia de obesidad (26%), y frecuencia similar de HTA (41%). Teniendo en cuenta que ambos factores aumentan el riesgo cardiovascular, y por ende se asocian a una mayor morbimortalidad, es primordial insistir en el control de dichos factores, así como realizar estrategias de prevención⁵⁻⁶.

La forma de inicio más frecuente fue la poliarticular, que concuerda con lo descrito en la literatura y es semejante a lo descrito por Rodríguez-Mejías en Venezuela, en cuya cohorte el 88,3% de los pacientes iniciaron de forma poliarticular²⁶, en cambio, en un estudio realizado en México, el 48,6% presentaron dicha forma de inicio¹⁵.

Está ampliamente demostrado que la presencia y los niveles de los anticuerpos, tanto del FR como del Anti-CCP son importantes tanto para el diagnóstico, como para el pronóstico. En esta cohorte, los pacientes presentaron un alto porcentaje de positividad para ambos anticuerpos, así como niveles elevados para los mismos, similar a lo descrito en otras series^{16,21,22,26}. Dato que debemos tener en cuenta a la hora de la decisión del tratamiento y sobre todo de la evolución de los pacientes, pues como es sabido, se pueden asociar a mayor riesgo cardiovascular, mayor frecuencia de manifestaciones extra articulares, menor respuesta al tratamiento y peor evolución²⁷⁻²⁸.

La AR es una enfermedad sistémica, y en un 30-50% de los casos pueden presentar manifestaciones extra-articulares^{21,29}. En nuestra cohorte, el 25% de los pacientes presentaban manifestaciones extra-articulares, lo que nos insta a intensificar la búsqueda de la presencia de las mismas, pues se relacionan con un peor pronóstico, mayor morbimortalidad y en muchas ocasiones su presencia requiere tratamiento más agresivo³⁰.

Es importante destacar la importancia del tratamiento de la AR, sobre todo el inicio precoz del mismo, a fin de lograr la remisión de la enfermedad. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes recibía metotrexato, similar a lo descrito en las distintas series^{3,22}, principalmente por vía oral, pues no se dispone en el país de la presentación por vía parenteral, la cual se conoce como más efectiva y con menos efectos adversos en comparación con la presentación por vía oral. Así mismo, no todos los pacientes pueden acceder a dicha medicación, pues en un gran porcentaje deben adquirirla por sus propios medios, lo que limita en muchas ocasiones el tratamiento regular. Otro dato a destacar es el bajo número de pacientes que puede acceder a la terapia biológica, y lamentablemente no contamos con dicha medicación en todos los hospitales de nuestro país, fundamentalmente en el Hospital de Clínicas, donde se atiende a un gran porcentaje de la población, lo que hace más difícil lograr el objetivo del tratamiento.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, al ser descriptivo muchos datos fueron tomados en forma retrospectiva. Además, al ser de distintos centros nos

enfrentamos a ciertas dificultades para acceder a los estudios de imágenes y laboratorio. A pesar de que este estudio ofrece una visión importante sobre las características de los pacientes con artritis reumatoide en la región, la falta de un seguimiento a largo plazo y la limitada representatividad de otras áreas geográficas del país son aspectos a mejorar en futuras investigaciones. Sin embargo, se constituye en el inicio de una cohorte multicéntrica, de tres centros de referencia en el manejo de enfermedades reumáticas, a partir de la cual iremos conociendo y caracterizando mejor el comportamiento de esta patología en nuestro medio, y de la cual surgirán más estudios.

CONCLUSIONES

En esta cohorte de pacientes con AR ya establecida, lo que refleja una población con larga evolución de la enfermedad, existe un predominio de mujeres, y donde la mitad de los pacientes tenía solo educación escolar básica. Las características clínicas evidenciaron un predominio de factores de mal pronóstico, la forma de inicio más frecuente fue la poliarticular, en su gran mayoría eran seropositivos y a títulos altos. Un tercio de los pacientes presentaba manifestaciones extra-articulares, siendo la más frecuente el ojo seco. Más del 60% tenían al menos una comorbilidad, siendo la HTA y la obesidad las más frecuentes. Estos hallazgos subrayan la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado para prevenir el daño estructural y mejorar la calidad de vida

Presentamos una cohorte multicéntrica de pacientes con AR que revela la realidad de los pacientes paraguayos; resaltando que hay pocos datos en el país sobre esta patología. Constituye una fase preliminar, pero se realizarán más estudios para lograr una mejor caracterización en el futuro.

EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

SRCV: desarrolló el diseño del estudio, recolección

de datos, análisis de datos, redacción del manuscrito. CC: recolección de datos, redacción del manuscrito. LR: desarrolló el diseño del estudio, recolección de datos, análisis de datos, redacción del manuscrito. VV: recolección de datos, redacción de manuscrito, traducción al inglés. AA: recolección de datos, redacción de manuscrito. MZ: recolección de datos, redacción de manuscrito. EL: recolección de datos, redacción de manuscrito. PP: recolección de datos, redacción de manuscrito. RA: recolección de datos, redacción de manuscrito. AP: recolección de datos, redacción de manuscrito. GAP: desarrolló el diseño del estudio, recolección de datos, redacción del manuscrito. PDA: desarrolló el diseño del estudio, redacción del manuscrito, traducción al inglés.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. *Med*. 2023;59(10):1–21.
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529–42.
- Salazar-Mejía CE, Galarza-Delgado DÁ, Colunga-Pedraza IJ, Azpiri-López JR, Wah-Suárez M, Wimer-Castillo BO, et al. Relationship Between Work Productivity and Clinical Characteristics in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):327–32.
- Barrera Castro SM, Suárez Moya ÁMG, Mora LM, Cardona C, Jáuregui Cuartas EA, Muñoz Urrego YA. Aproximación de discapacidad en artritis reumatoide. Resultados de un programa de atención integral. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2017;24(3):138–44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-aproximacion-discapacidad-artritis-reumatoide-resultados-S0121812317300294>
- Ballina García FJ, Rodríguez Pérez A. Artritis reumatoide. *Rev Española Reumatol* [Internet]. 2000;27(6):256–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-11714>
- Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol*. 2022;13:1051082.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3–18.
- Wu C-Y, Yang H-Y, Luo S-F, Lai J-H. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(2).
- Acosta-Mérida Á, Naranjo A, Rodríguez-Lozano C. Prognostic Factors for Sustained Remission in a "Real Life" Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2020;16(5):405–9. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-prognostic-factors-for-sustained-remission-articulo-S1699258X18302316>
- Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948–59.
- Smith MH, Berman JR. What Is Rheumatoid Arthritis? Vol. 327. *JAMA*. United States; 2022. p. 1194.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;62(9):2569–81. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Pisaniello HL, Whittle SL, Lester S, Menz F, Metcalf R, McWilliams L, et al. Using the derived 28-joint disease activity score patient-reported components (DAS28-P) index as a discriminatory measure of response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2022 Nov;6(1):67.
- Miguel-Lavariaga D, Elizarráiz-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, et al. [Epidemiological profile of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2023;61(5):574–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37757464%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10599789>
- Alcaide L, Torralba AI, Eusamio Serre J, García Cotarelo C, Loza E, Sivera F. Estado, control, impacto y manejo actual de la artritis reumatoide según los pacientes: encuesta nacional AR 2020. *Reumatol Clínica*. 2022;18(3):177–83.
- Martínez Téllez G, Torres Rives B, Gómez Morejón JA, Pérez Garay H, Rodríguez AM, Portal Miranda JÁ. Diagnostic Value of Anti-Fibrinogen Citrullinated Peptide in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2020;16(6):455–61.
- 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 Sep;24(5):485–9.
- Valinotti V, Román L, Paats A, Glitz R, Mallorquín A, Ávila-Pedretti G, et al. Relationship between disease duration and clinical features in patients with Rheumatoid Arthritis in two reference centers. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2020;6(1):11–6.
- Muñetón López GA, Quintana L. G. El nivel educativo y su papel en enfermedades reumáticas. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21(4):165–8.
- Bergström U, Jacobsson LTH, Nilsson J-Å, Wirfält E, Turesson C. Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2013 Mar 1;42(2):123–30. Available from: <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.723744>
- Capote AC, Estévez M, Kokuina E. Manifestaciones extrarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide Extracellular manifestations and antibodies against citrullinated cyclic peptides in rheumatoid arthritis. 2021;2021(4):1–13.

22. Morsley K, Miller A, Luqmani R, Fina-Aviles F, Javaid MK, Edwards CJ, et al. Rheumatoid factor testing in Spanish primary care: A population-based cohort study including 4.8 million subjects and almost half a million measurements. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):350-4.
23. INE. Proyecciones de población nacional, áreas urbana y rural, por sexo y edad, 2021. Inst Nac Estad [Internet]. 2021;1-2. Available from: https://www.ine.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/documento/7eb5_Paraguay_2021.pdf
24. Rojas E, Cabrera-Villalba S. Rheumatoid Arthritis and Pregnancy. Upgrade. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2020;6(1):36-47.
25. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):102-8.
26. Rodríguez-Mejías MD, Rodríguez.Guzmán JA, Fuentes-Silva YJ. Associated comorbidities of patients with Rheumatoid Arthritis in external consultation. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2022;8(1):34-40.
27. Coussette UM, Biosca MEA. Rheumatoid factor with atherogenic risk markers in rheumatoid arthritis patients. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2015;34(1):33-43.
28. Díaz Cuña C, Consani S, Rostan S, Fernández L, Moreira E, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis: Extra articular manifestations and comorbidities. *Rev Colomb Reumatol*. 2022;29(3):196-204.
29. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54-8.
30. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):722-7.