



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

FACTORES PREDICTIVOS DE FATIGA PERSISTENTE EN EL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Doctoranda

Samantha Lucía Rodríguez Muguruza

Directores de la tesis

Cédric Lukas, MD PhD

Sara Marsal Barril, MD PhD

Alejandro Olivé Marqués, MD PhD

Tutor de la tesis

María Luisa Pedro-Botet Montoya, MD PhD

Barcelona, 2021

A mis hijos, Adrià y Pau

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha requerido esfuerzo, dedicación y perseverancia de inicio a fin. Nace en Francia, se desarrolla en España y crea vínculos entre personas de ambos países. Su realización no hubiese sido posible sin la ayuda desinteresada de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un importante soporte en momentos de fatiga.

Primero, me gustaría dar las gracias a mis directores:

Al Doctor Alejandro Olivé, por guiarme desde el primer día como residente de reumatología, por sus sabios consejos, por enseñarme a escribir, por mostrarme sus rutas favoritas por Barcelona, por haber estado a mi lado en cada etapa de crecimiento profesional. Gracias por su tiempo y confianza. Gracias por ser “the mentor”.

A Cédric Lukas, por sus innumerables consejos, por su supervisión constante, por ser el origen de esta fatiga. *Merci beaucoup.*

A Sara Marsal, que a pesar de la distancia profesional me sirvió de ejemplo.

A mi tutora, la Dra Maria Luisa Pedro-Botet.

Al *Proffeseur* Combe, por concederme la oportunidad de utilizar la cohorte ESPOIR. Gracias por sus palabras de apoyo, su sinceridad, su sencillez, por su tiempo y por permitirme aprender a su lado. Es usted un gran maestro para mí.

A Oliver Valero, por todos estos años de infinita paciencia y buen humor. Por sus respuestas a mis miles preguntas estadísticas. Cuánto he aprendido gracias a ti, has sido un pilar fundamental en esta tesis.

A Francis Guillemin, por el tiempo invertido en leer tan al detalle el método estadístico. Fue realmente enriquecedor haber leído sus valiosos comentarios y acertadas sugerencias.

A mis compañeros del Hospital Joan XXIII, por su aliento continuo. Qué afortunada me siento de trabajar a vuestro lado.

Por último, quiero agradecer al motor de mi vida, mi familia.

A mis padres, por estar siempre a mi lado a pesar de la distancia, por incentivar me a continuar, por ser los mejores padres del mundo.

A mi hermana, por ser la segunda mamá de mis peques, por ser un ejemplo de perseverancia y dedicación, por ser una luchadora de sus sueños.

A mis hijos porque a pesar de ser tan pequeños han permitido que mamá no esté siempre disponible para jugar. Pensar en sus miradas, sus sonrisas y sus caricias hacen que todo en la vida tenga sentido.

A Rubèn, mi esposo, el mejor compañero que la vida me pudo dar. Gracias por dejar que te explique miles de veces mis problemas de fatiga, por escucharme, animarme y hasta darme consejos estadísticos. Conoces esta tesis casi tan bien como yo y conoces el sacrificio que ha costado realizarla.

ABREVIATURAS

ACR : *American College of Rheumatology* (Colegio Americano de Reumatología)

AR : artritis reumatoide

Anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados

Anti-TNF alfa: anticuerpos anti factor de necrosis tumoral alfa

DAS28 : *disease activity score* (índice de actividad de enfermedad sobre 28 articulaciones)

EULAR: *European League Against Rheumatism* (Liga Europea de Reumatología)

EVA: escala visual analógica

FAME: fármaco modificador de la enfermedad

FR: factor reumatoide

HAQ : *health asesment questionnaire* (cuestionario de discapacidad)

NAD: número de articulaciones dolorosas

NAT: número de articulaciones tumefactas

OR: *Odds ratio* (razón de probabilidades)

PCR: proteína C reactiva

T2T: *treat to target* (tratar la diana)

VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos ACR 1987 y ACR/EULAR 2010	33
Tabla 2. Grado de actividad en los diferentes índices combinados	38
Tabla 3. Propiedades psicométricas de las diferentes herramientas de medida de la fatiga	43
Tabla 4. Características de las diferentes herramientas de medida de la fatiga	44
Tabla 5. Características basales de los 673 pacientes con AR de inicio de la cohorte ESPOIR	68
Tabla 6. Factores relacionados con la fatiga (EVA \geq 20) y fatiga moderada (EVA \geq 50) al inicio de la enfermedad. Análisis bivariado	70
Tabla 7. Factores relacionados con la fatiga (EVA \geq 20) al inicio de la enfermedad. Análisis multivariado por grupos de factores	71
Tabla 8. Factores relacionados con la fatiga moderada al inicio de la enfermedad. Análisis multivariado	72
Tabla 9. Factores relacionados con la fatiga persistente y fatiga moderada persistente. Análisis bivariado	73
Tabla 10. Factores relacionados con la fatiga persistente. Análisis multivariado	74
Tabla 11. Factores relacionados con la fatiga moderada persistente. Análisis multivariado por grupos	75
Tabla 12. Porcentaje de varones y mujeres, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	80
Tabla 13. Media de edad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	81
Tabla 14. Porcentaje de solteros/casados o concubino, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	82
Tabla 15. Porcentaje de pacientes con estudios superior-universitario o primaria-secundaria, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	83
Tabla 16. Porcentaje de pacientes mujeres con menopausia, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	84
Tabla 17. Porcentaje de pacientes con pluricomorbilidad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	85
Tabla 18. Porcentaje de pacientes con tiroidopatías, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	86

Tabla 19. Porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	87
Tabla 20. Porcentaje de pacientes fumadores, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	88
Tabla 21. Porcentaje de pacientes con inicio agudo de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	89
Tabla 22. Porcentaje de pacientes con patrón articular simétrico de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	90
Tabla 23. Porcentaje de pacientes con inicio oligo o poliarticular de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	91
Tabla 24. Porcentaje de pacientes con fiebre al inicio de la de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	92
Tabla 25. Porcentaje de pacientes con positividad de ACPA, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	93
Tabla 26. Porcentaje de pacientes con positividad de FR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	94
Tabla 27. Media de hemoglobina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	95
Tabla 28. Media de PCR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	95
Tabla 29. Media de VSG, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	95
Tabla 30. Porcentaje de pacientes con presencia ó ausencia de erosiones, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	996
Tabla 31. Media de duración de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	97
Tabla 32. Media de intensidad de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	98
Tabla 33. Media de DAS28, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	99
Tabla 34. Media de HAQ, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	100
Tabla 35. Media de NAT, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	101
Tabla 36. Media de NAD, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	102
Tabla 37. Media de dolor, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	103

Tabla 38. Porcentaje de pacientes con ausencia o presencia de problemas de sueño, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	104
Tabla 39. Media en el cuestionario MHI-5, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	105
Tabla 40. Media de IMC, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	106
Tabla 41. Porcentaje de presencia o ausencia de síntomas de síndrome seco, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	107
Tabla 42. Porcentaje de pacientes con ausencia o presencia de síntomas de síndrome fibromiálgico, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	108
Tabla 43. Características de las tres trayectorias de fatiga	109
Tabla 44. Predictores de trayectorias de fatiga. Modelo bivariado	112
Tabla 45. Modelo final del análisis multivariado	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del desarrollo de la AR	32
Figura 2. Modelo conceptual de la fatiga propuesto por Hewlet y col	41
Figura 3. Modelo biopsicosocial de factores relacionados con la fatiga propuesto por Geenen y col	45
Figura 4. Resumen del análisis estadístico	54
Figura 5. Factores relacionados y los factores predictores de fatiga y fatiga persistente	75
Figura 6. Evolución de la fatiga a lo largo del tiempo	76
Figura 7. Evolución de los valores altos de fatiga	77
Figura 8. Evolución de los valores medios de fatiga	78
Figura 9. Evolución de los valores bajos de fatiga	78
Figura 10. Trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento en pacientes con AR de inicio	79
Figura 11. Porcentaje de varones y mujeres, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	80
Figura 12. Media de edad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	81
Figura 13. Porcentaje de solteros/casados o concubino, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	82
Figura 14. Porcentaje de pacientes con estudios superior-universitario o primaria-secundaria, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	83
Figura 15. Porcentaje de pacientes mujeres con menopausia, a la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	84
Figura 16. Porcentaje de pacientes con pluricomorbilidad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	85
Figura 17. Porcentaje de pacientes con tiroidopatías, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	86
Figura 18. Porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes, en cada trayectoria de fatiga en el momento de la inclusión	87
Figura 19. Porcentaje de pacientes fumadores, en cada trayectoria de fatiga en el momento de la inclusión	88

Figura 20. Porcentaje de pacientes con inicio agudo de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	89
Figura 21. Porcentaje de pacientes con patrón articular simétrico de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	90
Figura 22. Porcentaje de pacientes con inicio oligo o poliarticular de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	91
Figura 23. Porcentaje de pacientes con fiebre al inicio de la de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	92
Figura 24. Porcentaje de pacientes con positividad de ACPA, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	93
Figura 25. Porcentaje de pacientes con positividad de FR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	94
Figura 26. Porcentaje de pacientes con presencia ó ausencia de erosiones, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	96
Figura 27. Media de duración de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	97
Figura 28. Media de intensidad de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	98
Figura 29. Media de DAS28, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	99
Figura 30. Media de HAQ, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	100
Figura 31. Media de NAT, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	101
Figura 32. Media de NAD, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	102
Figura 33. Media de dolor, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	103
Figura 34. Media de despertares por dolor, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	104
Figura 35. Media en el cuestionario MHI-5, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	105
Figura 36. Media de IMC, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	106
Figura 37. Porcentaje de pacientes con síntomas de síndrome seco, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	107
Figura 38. Porcentaje de pacientes con síntomas de síndrome fibromiálgico, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga	108

Figura 39. Evolución de la media de DAS28 durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	114
Figura 40. Evolución de la media de HAQ durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	115
Figura 41. Evolución de la media del puntaje obtenido en el cuestionario MHI-5 durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	116
Figura 42. Evolución de la media de la duración de la rigidez matutina durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	117
Figura 43. Evolución de la media de intensidad de la rigidez matutina durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	118
Figura 44. Evolución de la media de la VSG durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	119
Figura 45. Evolución de la media de la PCR durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	120
Figura 46. Evolución de la media de la hemoglobina durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	121
Figura 47. Evolución de la media de NAT durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	122
Figura 48. Evolución de la media de NAD durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	123
Figura 49. Evolución de la media del dolor durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga	124

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN	25
SUMMARY	27
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1 La artritis reumatoide	31
1.1.1 Epidemiología	31
1.1.2 Etiología	31
1.1.3 Diagnóstico	32
1.1.4 La artritis reumatoide de inicio	33
1.1.5 Manifestaciones clínicas	34
1.1.5.1 Articulares	34
1.1.5.2 Extrarticulares	34
1.1.6 Tratamiento de la artritis reumatoide	36
1.1.7 Evaluación de la artritis reumatoide	36
1.1.8 Remisión de la artritis reumatoide	38
1.1.9 Medidas de desenlace	39
1.2 La fatiga	39
1.3 La fatiga en la artritis reumatoide	40
1.3.1 Etiología, importancia e impacto en la AR	40
1.3.2 Escalas de medida	42
1.3.3 Factores relacionados con la fatiga	44
1.3.3.1 Factores físicos	45
1.3.3.2 Factores emocionales	45
1.3.3.3 Factores relacionados con la artritis reumatoide	45
1.3.3.4 Comorbilidades y síntomas	46
1.3.3.5 Miscelánea	48
2. HIPÓTESIS	49
3. OBJETIVOS	53
3.1 Objetivo principal	55
3.2 Objetivo secundario	55

4. PACIENTES Y MÉTODO	57
4.1 Diseño del estudio	59
4.2 Sujetos a estudio	59
4.3 Datos analizados	60
4.3.1 Variables al momento de la inclusión	60
4.3.2 Variables en las visitas de seguimiento	60
4.4 Definiciones y medidas de fatiga	61
4.5 Análisis estadístico	62
4.5.1 Primer segmento	62
4.5.1.1 Descripción de datos	62
4.5.1.2 Identificación de factores relacionados con la fatiga y <i>fatiga moderada al inicio de la enfermedad</i>	62
4.5.1.3 Identificación de factores predictivos de la fatiga persistente y <i>fatiga moderada persistente en 5 años de seguimiento</i>	63
4.5.2 Segundo segmento	63
4.5.2.1 Determinación de las trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento	63
4.5.2.2 Caracterización de las trayectorias de fatiga	63
4.5.2.3 Determinación de factores predictivos de cada trayectorias de fatiga	63
4.5.2.4 Análisis de la relación ente la evolución de la fatiga y las variables <i>cuantitativas a lo largo de 10 años de seguimiento</i>	63
5. RESULTADOS	65
5.1 Primer segmento	67
5.1.1 Descripción de datos	67
5.1.2 Identificación de factores relacionados con la fatiga y fatiga moderada al inicio de la enfermedad	69
5.1.2.1 Análisis bivariado	69
5.1.2.2 Análisis multivariado	71
5.1.3 Identificación de factores predictivos de la fatiga persistente y fatiga moderada persistente en 5 años de seguimiento	72
5.1.3.1 Análisis bivariado	72
5.1.3.2 Análisis multivariado	74

5.2 Segundo segmento	76
5.2.1 Determinación de las trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento	77
5.2.2 Caracterización de las trayectorias de fatiga	79
5.2.3 Determinación de factores predictivos de cada trayectorias de fatiga	111
5.2.3.1 <i>Análisis bivariado</i>	111
5.2.3.2 <i>Análisis multivariado</i>	112
5.2.4 Análisis de la relación entre la evolución de la fatiga y las variables cuantitativas a lo largo de 10 años de seguimiento	114
6.DISCUSIÓN	125
7.CONCLUSIONES	135
8. LÍNEAS DE FUTURO	139
9.BIBLIOGRAFÍA	141

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por causar inflamación en la membrana sinovial, destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. En ausencia de un tratamiento apropiado puede producir una gran destrucción articular.

Los nuevos criterios de clasificación de la AR permiten tener un diagnóstico precoz para poder ofrecer un tratamiento temprano. El manejo de la AR ha mejorado en las últimas décadas, contribuyendo a un mejor control de la inflamación, reduciendo el daño articular y mejorando la función física.

La fatiga es un síntoma frecuente entre los pacientes con enfermedades crónicas tales como la AR. Es un concepto complejo en donde interaccionan aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Desde la perspectiva de los pacientes con AR, la fatiga es uno de aspectos más importantes de su enfermedad, la definen como incontrolable y abrumadora. Tiene una prevalencia del 40-80% dependiendo de la escala usada para su ponderación.

Los factores que se relacionan con más frecuencia con la fatiga son el dolor, las alteraciones del sueño, el deterioro de la función física y las alteraciones del estado de ánimo. La correlación entre actividad de enfermedad y el umbral de fatiga es controvertida.

En la práctica clínica habitual se disponen de numerosos tratamientos para la AR, no obstante no existe un tratamiento específico para la fatiga.

La fatiga en la AR de inicio no es un síntoma muy estudiado. Los estudios publicados no investigan su evolución ni sus posibles trayectorias en el curso de la enfermedad. La presente tesis, pretende dar a conocer los factores relacionados con la fatiga en el inicio de la AR, los factores que influyen durante su evolución con los posibles predictores de la persistencia de fatiga. El conocimiento de estos distintos factores podría desarrollar importantes estrategias de prevención y tratamiento.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune and chronic inflammatory disease, characterized by chronic inflammation of the synovial tissue, permanent joint destruction and deformity. In the absence of appropriate treatment can lead to joint destruction and disability.

New criteria for classification of RA provide opportunity for earlier diagnosis and treatment. Over the last decade, RA treatment have demonstrated that early and aggressive treatment of RA is beneficial in treating synovial inflammation, delaying joint damage, and improving patient outcomes.

Fatigue is a frequent symptom in patients with rheumatic diseases including RA. RA-related fatigue is complex concept with biological, psychological and social interactions. From a patient perspective, fatigue is one of the most important manifestations to address and it is defined as an uncontrollable and overwhelming symptom. The reported prevalence of fatigue in RA varies widely depending on the criteria used, but the prevalence of clinically relevant fatigue is commonly given as between 40 and 80%.

Fatigue in patients with established RA has been related to pain, sleep quality, activity limitación, mental health problems. The relationship between fatigue and disease activity is contrversial.

Over the last decades, the increasing knowledge in the area of rheumatoid arthritis has progressively expanded the arsenal of available drugs however; specific pharmacologic interventions for RA fatigue have not yet been developed.

For fatigue in early RA only a limited number of studies are available, most of which did not study fatiguetrajectories. The present work set out to identify factors associated with fatigue at baseline, to determine its trajectories and predictors of persistent fatigue. The identification of distinct longitudinal fatigue trajectories and their relation with specific patient or illness related aspects can provide the opportunity to know about fatigue in early RA and might provide indications for tailored interventions.

1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1. LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica, que se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial¹. Cursa con una poliartritis crónica con especial afinidad por las articulaciones diartrodiales. Tiene un patrón de presentación simétrico y aditivo. Presenta una clínica heterogénea con manifestaciones extraarticulares que aumentan la morbimortalidad del paciente dentro de ellas, la fatiga²⁻³⁷ motivo de estudio de la presente tesis. La inflamación se produce por un proceso mediado inmunológicamente donde se producen una serie de citocinas pro-inflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6 entre otras) que conducen a una sinovitis crónica³⁸.

1.1.1 Epidemiología

En general, la prevalencia de la AR en el mundo se estima en el 0,24%³⁹, afecta a todos los grupos étnicos y su distribución es universal. En España, se estima una prevalencia aproximada global del 0,5 % (IC 95% 0,2-0,8) comparable con la de otros países mediterráneos⁴⁰.

Es más frecuente en mujeres, entre la cuarta y quinta década de la vida y existe alguna evidencia que indica una menor incidencia de la enfermedad en las últimas décadas de la vida. Presenta una relación varón/mujer de 1:3⁴¹.

1.1.2 Etiología

La AR tiene una etiología incierta. Durante estos últimos años se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la AR. La AR obedece a un modelo poligénico y multifactorial. Este modelo implica múltiples variables genéticas y ambientales que interaccionan de manera aleatoria e imposible de predecir⁴². La interacción entre diferentes variantes de diferentes genes en un mismo individuo (epistasia) y la modificación adquirida de la regulación de los genes (epigenética) podrían explicar en parte la limitada influencia individual de cada gen.

En la actualidad se describen más de 100 genes relacionados con la AR. Entre los principales están los diversos alelos de HLA de la clase II y varios genes no HLA, como STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFIP3 y TNF alfa, y mi-ARN, principalmente miR-146a y miR-499^{43,44,45,46}. La influencia más importante es la de los genes HLA de clase II, específicamente la cadena variable DR β 1 (gen DRB1) cuya variación supone un riesgo relativo entre 2-3 veces para sufrir AR^{44,45}.

Existen diferentes factores medioambientales involucrados en la patogénesis de la AR:

-Factores hormonales: La AR es más frecuente en mujeres, sobre todo en la etapa fértil. Además la actividad de la enfermedad mejora- aunque no siempre- durante la gestación^{47,48}.

-Factores socio económicos: Se sabe que el nivel de educacional y el nivel socioeconómico influyen en el riesgo de padecer AR y también en el curso de la enfermedad^{49,50,51}.

-Factores dietéticos: La dieta mediterránea y el consumo moderado de alcohol juegan un papel protector en el desarrollo de AR^{52, 53}.

-Infecciones: Posiblemente múltiples agentes infecciosos participen en el desarrollo de la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos. En los últimos años ha despertado gran interés la infección por *Porphyromona gingivalis* (principal causa de periodontitis)^{54, 55}.

-Tabaco: Los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de desarrollar AR, especialmente en presencia de ACPA^{56, 57, 58}.

Se conoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases⁵⁹.

-Fase A: Existencia de factores genéticos relacionados con la AR.

-Fase B: Exposición a factores de riesgo ambientales.

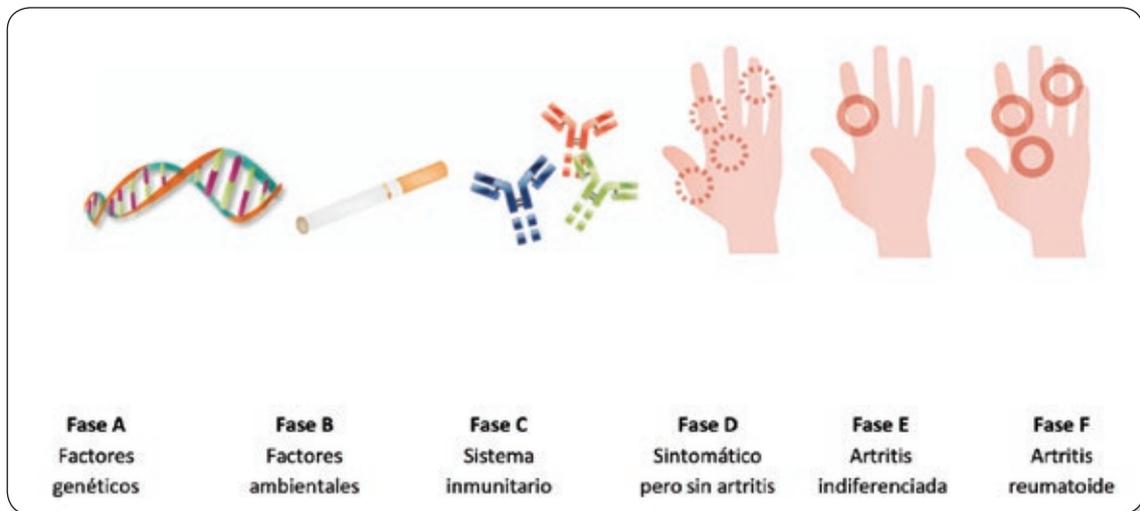
-Fase C: Detección de autoinmunidad sistémica asociada con AR.

-Fase D: Presencia de sintomatología, pero no de artritis.

-Fase E: Presencia de artritis, sin embargo aún no se establece el diagnóstico de AR (artritis indiferenciada).

-Fase F: Diagnóstico de AR

Figura 1. Fases del desarrollo de la AR



1.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es fundamentalmente clínico. Con el fin de homogenizarlo, especialmente en proyectos de investigación, se desarrollaron una serie de criterios diagnósticos. Se debe recordar que estos criterios son únicamente clasificatorios. Su objetivo es que sean útiles al momento de seleccionar o clasificar pacientes en estudios y ensayos clínicos, pero no para el diagnóstico en la práctica clínica diaria.

En el año 1987 se publicaron los Criterios de Clasificación de la AR del ACR⁶⁰ cuyo su objetivo fue distinguir a los pacientes con AR establecida de los que presentaban otras formas de artropatía inflamatoria. Su sensibilidad para hallar formas precoces de la enfermedad es baja⁶¹.

Los nuevos criterios EULAR/ ACR^{62, 63}(Tabla 1) tienen como objetivo identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad persistente entre los pacientes con sinovitis indiferenciada precoz. Estos nuevos criterios presentan una sensibilidad en AR establecida entre 79-80% y una especificidad de 90-93%. Si se usan en AR de inicio su sensibilidad es similar (77- 88%) pero disminuye su especificidad (33-77%).

Tabla 1. Criterios diagnósticos ACR 1987 y ACR/EULAR 2010

Criterios ACR 1987	Criterios ACR/EULAR 2010
1. Rigidez matutina (> de 1 hora) 2. Artritis de 3 ó más articulaciones 3. Artritis de mano (≥ 1 articulación tumefacta) 4. Artritis simétrica 5. Nódulos reumatoides 6. Factor reumatoide + 7. Cambios radiológicos (erosiones o descalcificaciones ósea en la articulación afecta)	1. Afectación articular (0–5) <ul style="list-style-type: none"> • 1 articulación grande (0) • 2-10 articulaciones grandes (1) • 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) (2) • 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) (3) • más de 10 articulaciones (al menos una articulación pequeña) (5) 2. Serología (0–3) <ul style="list-style-type: none"> • FR y ACPA ambos negativos (0) • FR y ACPA ambos positivos a títulos bajos (2) • FR y ACPA ambos positivos a títulos altos (3) 3. Reactantes de fase aguda (0–1) <ul style="list-style-type: none"> • PCR y VSG normales (0) • VSG y PCR elevados (1) 4. Duración de la sintomatología (0–1) <ul style="list-style-type: none"> • menos de 6 semanas (0) • más de 6 semanas (1)
Un paciente será clasificado de AR si cumple al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas	Necesario una puntuación > 6/10 para clasificar a un paciente como AR

1.1.4 La artritis reumatoide de inicio

No existe una definición estandarizada para la enfermedad precoz. De hecho, este concepto ha variado a lo largo de los años. Inicialmente se consideraba un punto de corte de 5 años de evolución y posteriormente una duración menor de 12 a 24 meses⁶¹. En la actualidad la “artritis muy precoz” se considera a una enfermedad de una duración menor a 3 meses⁶², se cree que es

una fase inmunopatológicamente diferente a la AR establecida. También se define la “AR precoz tardía” a una enfermedad con una duración de los síntomas de 3-12 meses .

Las recomendaciones de la ACR para el tratamiento de la AR de 2015 establecen un punto de corte de 6 meses desde el inicio de la clínica para AR precoz⁶².

El diagnóstico precoz de la AR es esencial debido a que el proceso destructivo articular comienza en fases tempranas, en las primeras semanas o meses. La actividad inflamatoria mantenida en el tiempo es responsable de todas las consecuencias de la enfermedad.

Una vez realizado el diagnóstico, el inicio precoz del tratamiento puede cambiar el curso de la enfermedad, prevenir el desarrollo de erosiones y el retrasar la progresión de daño estructural^{64, 65, 66}.

1.1.5 Manifestaciones clínicas

La AR es una enfermedad muy heterogénea, que puede presentar una amplia gama de signos y síntomas, ninguno de ellos es específico de la enfermedad.

A continuación se detallan las manifestaciones articulares y extra-articulares más frecuentes.

1.1.5.1 Articulares:

La AR ocasiona inflamación crónica articular (sinovitis). La presentación típica es la artritis aditiva y simétrica de pequeñas articulaciones⁶¹. Los pacientes presentan dolor articular inflamatorio asociado de rigidez matutina. Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son las muñecas, carpos, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF). Sin embargo también pueden afectar a la articulación temporomandibular y columna cervical. Puede asociarse patología tendinosa (tenosinovitis de tendones flexores y extensores). En fases avanzadas se pueden producir deformidades articulares por erosiones, pinzamientos, luxaciones y subluxaciones articulares.

1.1.5.2 Extrarticulares:

Un 40% de pacientes con AR presentan manifestaciones extraarticulares, éstas aumentan la morbimortalidad^{67,68}. Siempre se debe buscar la afectación extrarticular aunque no sea clínicamente manifiesta, debido a que su presencia podría cambiar el pronóstico de un paciente.

A continuación de forma breve se enumeran las manifestaciones extraarticulares de la AR.

-**Síntomas constitucionales:** Astenia, fatiga, pérdida de peso y febrícula.

-**Cutáneas:** Característicamente los nódulos reumatoides aparecen en áreas subcutáneas de presión, pero pueden aparecer en cualquier localización y provocar sintomatología órgano-específica. También pueden presentar úlceras vasculíticas e infartos periungueales.

La asociación entre AR y las dermatosis (especialmente las neutrofilicas) esencialmente el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso están bien descritas^{69,70}.

-Endocrinas: En tanto que enfermedad crónica, la AR puede causar malnutrición, clásicamente se ha usado el termino “caquexia reumatoide” para designar las alteraciones nutricionales causadas por la enfermedad. Existe controversia acerca de si los pacientes con AR presentan más incidencia de tiroiditis autoinmune⁷¹, pero parece establecido que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es superior al de la población general⁷².

-Oculares: Las afectaciones oculares no son frecuente pero suelen manifestarse como epiescleritis o el cuadro más grave de escleritis. La *escleromalacia perforans* o la queratitis ulcerativa periférica son menos frecuentes pero con mayor gravedad. La xerostomía (síndrome de Sjögren secundario) es muy frecuente y guarda relación con la duración de la enfermedad. Por último, el síndrome de Brown aparece como consecuencia de la tenosinovitis estenosante en el tendón del músculo oblicuo superior⁷³.

-Cardiacas: Tradicionalmente se considera que si bien no son raras, su incidencia no es muy superior a la del resto de población. Es la causa más frecuente de muerte en pacientes con AR⁷⁴. La pericarditis constituye un hallazgo frecuente en las necropsias, se observa hasta en el 50% de casos⁷⁴. En la válvula aórtica las alteraciones son ligeras y hemodinámicamente insignificantes⁷⁵. Se ha descrito la existencia de aortitis que afecta a algún segmento o a la totalidad de la aorta, con insuficiencia aórtica y rotura aneurismática⁷⁶. Los defectos de conducción son raros pero se pueden ver arritmias y bloqueos relacionadas con lesiones granulomatosas vecinas al nódulo atrioventricular o al has de Hizz⁷⁷. Se ha descrito la arteritis coronaria y el fallo cardiaco congestivo por vasculitis de los pequeños vasos miocárdicos. La amiloidosis causa una miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia, bloqueos y arritmias.

-Pleuropulmonares: La afección pulmonar es una complicación grave⁷⁸. Las más frecuentes son pleuritis (17%), nódulos pulmonares (22%), afectación bronquial (30%) o enfermedad pulmonar intersticial difusa (20%). La afectación se podría clasificar en: patología pleural (derrame pleural, el neumotórax y el empiema), enfermedad pulmonar intersticial difusa (fibrosis pulmonar difusa, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa), nódulos reumatoides pulmonares (con o sin neumoconiosis, síndrome de Caplan), neumonitis, obstrucción de vía aérea (bronquiolitis obliterante, bronquiectasias) y vasculitis pulmonar.

-Hematológicas: La anemia es frecuente (33-60%) y es mayormente de origen multifactorial. También puede encontrarse neutropenia y esplenomegalia (síndrome de Felty)⁷⁹.

-Neurológicas: La afectación del sistema nervioso periférico es más frecuentes que el central sobretodo por las neuropatías por atrapamiento que frecuentemente se deben a compresión por la sinovial hipertrófica en vainas tendinosas o articulaciones. Destaca por su frecuencia la compresión del nervio mediano, seguido por el atrapamiento cubital en el canal epitrocLEAR y del nervio tibial posterior en el tarso. Otras formas de afectación del sistema nervioso periférico son la polineuropatía y menos frecuente la mononeuritis múltiple que debe hacer

sospechar una vasculitis sistémica. También es importante mencionar la mielopatía cervical por luxación atloaxoidea y las hidrocefalias⁸⁰.

-Renales: No es una circunstancia frecuente, se presentan como consecuencia de las complicaciones asociadas a la enfermedad reumatoide (amiloidosis, vasculitis, síndrome de Sjögren) o toxicidad medicamentosa⁸¹.

-Digestivas: Las hemorragias del tracto gastrointestinal son consecuencia, en la gran mayoría de las ocasiones, del sangrado de úlceras producidas por el tratamiento antiinflamatorio. La afectación digestiva de la amiloidosis es infrecuente⁸².

-Otras manifestaciones: La vasculitis reumatoide es poco frecuente. Se presenta en forma de síndrome tóxico, úlceras cutáneas en sacabocados, mononeuritis múltiple. Tiene un mal pronóstico⁸³. Por último, mencionar la amiloidosis AA (secundaria), que puede presentar una afectación visceral renal en forma de síndrome nefrótico que aumenta la mortalidad y acorta significativamente la vida del paciente.

1.1.6 Tratamiento de la artritis reumatoide

El tratamiento de la AR ha cambiado considerablemente en las últimas décadas. El esquema actual se basa en la estrategia “T2T” (tratar la diana) que tiene como objetivo principal la inducción de remisión clínica o en su defecto un estado de baja actividad de la enfermedad^{1,38}. Se estima que entre el 10-50% de pacientes con artritis de inicio están en remisión^{1,38}.

El tratamiento se basa en el uso de los FAME sintéticos o biológicos, que reducen la sinovitis, la actividad inflamatoria sistémica y la progresión del daño articular. El inicio del tratamiento debe ser forma precoz para aprovechar la llamada “ventana de oportunidad” definido como aquel periodo de tiempo en la que parece ser se logra un mejor control de la enfermedad^{84,85,86}.

1.1.7 Evaluación de la artritis reumatoide

Desde la década de los 90 del siglo pasado, la evaluación clínica de la AR está bien establecida. Los acuerdos alcanzados en la primera conferencia OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*)⁸⁷ y ratificados posteriormente por el ACR y EULAR significaron un gran avance, primero en la metodología de los ensayos clínicos y más adelante aplicados a la práctica clínica diaria.

Para estandarizar la evaluación de la AR, el ACR, el EULAR y el ILAR (*International ligue against rheumatism*) recomiendan una serie de variables que deben utilizarse en la medición de la actividad de la AR. Se incluyen el recuento de articulaciones tumefactas, el recuento de articulaciones dolorosas, la valoración del dolor por el paciente, la valoración global la enfermedad por el médico y por el paciente, una medición de los reactantes de fase aguda (VSG/PCR) y la evaluación de los aspectos funcionales.

La elección de lo que se ha denominado conjunto mínimo de parámetros (*core set*) se realizó por consenso, tras estudiar la fiabilidad y validez de los parámetros más utilizados en la evaluación clínica de la AR. La intención fue obtener un conjunto que permitiera evaluar todos los aspectos importantes de la enfermedad pero sin redundancias.

A grandes rasgos incluye tres áreas:

-la actividad inflamatoria (la historia clínica, la exploración física, con los recuentos articulares, y los reactantes de fase aguda)

-la capacidad funcional, calidad de vida (cuestionarios autoaplicados) y

-el daño estructural (técnicas de imagen)

La medición de estos dominios de salud es un requisito indispensable en la evaluación de los enfermos, se contempla en las Guías de Práctica Clínica de AR y es imprescindible para la aprobación de medicamentos. Existen otros muchos dominios de relevancia como la comorbilidad (cardiovascular y depresión), las causas de muerte, el desenlace laboral, la calidad de vida, la fatiga y la calidad del sueño^{88,89,90,91}.

Actividad de la enfermedad: La actividad en la AR es la medición más importante en práctica clínica.^{92,93,94,85-87,90,91} Se evalúan periódicamente utilizando diferentes herramientas. Los ajustes en el tratamiento tras su medición son la base de la estrategia T2T^{85,86} y el desarrollo de nuevos fármacos exige que se demuestre mejoría en éste dominio⁹⁵. La medición de actividad de la enfermedad puede realizarse mediante variables únicas o por índices compuestos.

A continuación se detallan las medidas de actividad a variable única:

-Recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas: Además de la exploración física articular adaptada a la situación clínica de cada paciente, se recomienda mantener un registro de la actividad de la enfermedad mediante el recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas basado en un mínimo de 28 articulaciones (interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, hombros y rodillas). Se acepta que la simple cuantificación de la presencia o ausencia de dolor/tumefacción en las articulaciones evaluadas es suficiente.

-Dolor: El dolor debe ser evaluado por el propio enfermo. Se recomienda la utilización de una EVA. Este tipo de escalas no suelen plantear dificultades relevantes en su cumplimentación.

-Valoración global del paciente y del médico: Es recomendable realizar una valoración global de la enfermedad tanto por parte del enfermo como por parte del médico, de forma independiente pues ambos evalúan el proceso de forma bastante diferente. Los pacientes dan más relevancia al dolor y al cansancio, los médicos a los recuentos articulares y a los reactantes de fase aguda. La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos. Para su medición se recomienda usar una EVA .

-**Reactantes de fase aguda:** Se recomienda medir la VSG y la PCR. El comportamiento de ambos está relacionada con la actividad inflamatoria de la enfermedad. Niveles elevados de reactantes de fase aguda sobre todo de la PCR, mantenidos a lo largo del tiempo, se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad.

-**Duración de la rigidez matutina:** medida en minutos.

Los índices combinados permiten estratificar el nivel de actividad de la enfermedad, determinar la agresividad, establecer la respuesta y ajustar el tratamiento.

Los índices más usados son:

- **DAS 28:** consiste en el conteo de las articulaciones dolorosas e inflamadas de 28 articulaciones evaluadas, la VSG y la valoración global del paciente (medidas por una EVA de 0 – 100)

-**El Simplified Disease Activity Index (SDAI, índice simplificado de la actividad de la enfermedad):** precisa de una fórmula sencilla que requiere de una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas (28 articulaciones), la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos por una EVA de 0 a 10) y la PCR (mg/l).

-**El Clinical Disease Activity Index (CDAI, índice clínico de la actividad de la enfermedad):** sólo para uso de la práctica clínica diaria. El CDAI valora la actividad de la enfermedad sin los resultados de laboratorio lo que permite tomar una decisión terapéutica en el momento.

Los grados de actividad en los diferentes índices combinados se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Grado de actividad en los diferentes índices combinados

Índice	Categoría	Rango
DAS28	Actividad alta	>5.1
	Actividad mediana	3.2<DAS28>5.1
	Actividad baja	<3.2
	Remisión	<2.6
SDAI	Actividad alta	>26
	Actividad mediana	11<SDAI≤26
	Actividad baja	3.3<SDAI≤11
	Remisión	≤3.3
CDAI	Actividad alta	>22
	Actividad mediana	10<CDAI≤22
	Actividad baja	2.8<CDAI≤10
	Remisión	≤2.8

1.1.8 Remisión de la artritis reumatoide

La remisión es el objetivo terapéutico de la AR, para definirla se necesitan criterios que permitan diferenciar la presencia o ausencia de actividad y sean fiables al momento de apoyar decisiones

terapéuticas. Recientemente el ACR y el EULAR han propuesto unos nuevos criterios de remisión basados en una clasificación categórica y en un índice de actividad como el SDAI, que permite un uso más fácil en la práctica clínica diaria.

La definición de remisión propuesta por ACR/EULAR, considera que un paciente está en remisión si se cumplen cuatro premisas:

NAD \leq 1

NAT \leq 1

EVA del paciente \leq de 10 sobre 100

PCR \leq 10 mg/L.

Estos criterios deberán cumplirse al menos en 2 ocasiones en los últimos 6 meses⁹⁶.

1.1.9 Medidas de desenlaces

Los desenlaces comunicados por el paciente (PRO, *Patient Reported Outcomes*) son ponderaciones relevantes de la enfermedad y se evalúan directamente por el paciente. Dan información sobre cómo los pacientes con AR experimentan y perciben su estado de salud y puede ayudar a los profesionales implicados en su cuidado a entender otros factores que influyen en el proceso de la enfermedad.

Se denominan “mediciones evaluadas por el paciente” (PROM, *Patient Reported Outcome Measurement*) cuando la medición de un dominio de una enfermedad se realiza únicamente con PRO. Estas cubren un espectro que va desde la evaluación de los síntomas, la adhesión al tratamiento, la capacidad funcional, el estado de salud y la calidad de vida, hasta aspectos de calidad de la atención.

Cabe destacar que disponer de medidas evaluadas por el paciente mejorará la medición del impacto de la enfermedad desde la perspectiva de quien la padece. De esta manera permitirá evaluar si las nuevas intervenciones en la salud son eficaces y efectivas para el eje central de la atención clínica, el paciente. Con ello se tomará en cuenta no solo la evaluación realizada por el médico.

1.2 LA FATIGA

La fatiga es un síntoma frecuente en la población general, más de un 50% de individuos sufren de fatiga alguna vez a lo largo de su vida^{97,98}. Se presenta en relación a enfermedades infecciosas, autoinmunes entre otras⁹⁹ o de manera independiente en los casos de etiología idiopática. Se estima que la frecuencia de la fatiga está en torno del 4-30 % de la población general¹⁰⁰.

La naturaleza de la fatiga es multidimensional^{101,102}. Ocasiona estrés y disminución en la calidad de vida^{103,104,105,106, 107,108,109}. Los pacientes la describen como falta de energía constante que no se alivia con el reposo ni con el sueño¹¹⁰.

La fatiga está presente en diversas enfermedades como el cáncer y la esclerosis múltiple¹¹¹. Es también frecuente en las enfermedades reumáticas^{112,7,9,10,110} como la artrosis¹¹³, la AR⁹, la espondilitis anquilosante^{114,115,116,117} (EA), la artritis psoriásica¹¹⁸ (Apso) y el lupus eritematoso sistémico¹¹⁹ (LES).

La fatiga se puede dividir en dos¹²⁰:

-La central: definida por la dificultad de iniciar las actividades voluntarias, podríamos decir que está en “la mente”.

-La periférica: causada por factores neuromusculares, en el “cuerpo”.

1.3. LA FATIGA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La fatiga es uno de los síntomas más relevantes en los pacientes con AR⁹. Su prevalencia varía entre 41%^{9,25} y el 80%^{19,14}, dependiendo de la escala y del punto de corte utilizado^{9-11, 14,19}.

Los pacientes la describen como un estado abrumador e incontrolable con consecuencias que impactan en todas las esferas de la vida incluyendo la laboral, familiar y social^{12,14}. Incluso, se describe como más intenso que el dolor^{12,14}.

En los últimos años la fatiga en la AR ha cobrado mayor importancia, esto podría deberse a las recomendaciones propuestas por la iniciativa OMERAC en donde se sugieren su medición en todos los trabajos de investigación relacionados con la AR^{121,1,88}. La medición de la fatiga es también recomendada por la Rheumatoid arthritis Impact of Disease (RAID), el UK RA Patient Priorities for Pharmacological Interventions (RAPP-PI) y el ACR/EULAR^{122, 123}.

1.3.1 Etiología, importancia e impacto en la AR

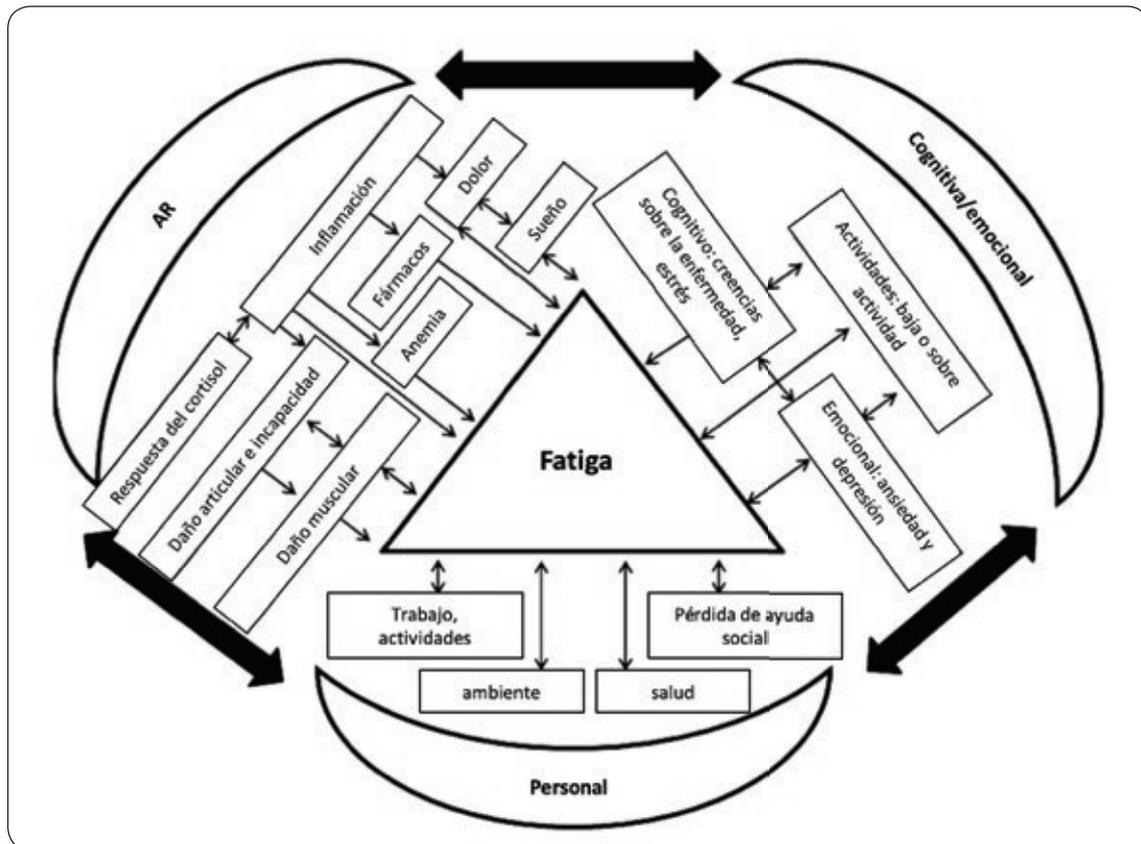
Los mecanismos implicados en la patogenia de la fatiga en la AR no están del todo esclarecidos^{124, 14,27,36,112}. Esto se debe a su naturaleza compleja y multifactorial, combinada a la ausencia de medidas estandarizadas que permitan su comparación en los estudios.

Por un lado, se ha descrito que la inflamación y dolor, mediante citoquinas pro inflamatorias, podrían ser desencadenantes de la fatiga en los pacientes con AR. La clara relación entre TNF-alfa, IL-1, IL-6 and IFN-g y fatiga^{125,126, 127, 128} apoya esta teoría.

Sin embargo, cabe resaltar que los tratamientos para la AR como el metotrexato e incluso la sulfazalacina también pueden ser causantes de fatiga^{129,130}.

Para intentar esclarecer el origen de la fatiga en la AR, Hewlett¹² y col proponen un modelo conceptual en donde interaccionan tres factores: el personal, el relacionado con la enfermedad (AR) y la cognitiva/emocional (Figura 2).

Figura 2: Modelo conceptual de la fatiga propuesto por Hewlet y col.



Una revisión sistemática³⁵ cuestiona que el origen de la fatiga en la AR sea específica de la enfermedad. Sugiere que los factores relacionados con la fatiga también se presentan en otras enfermedades tales como la artrosis, la fibromialgia, la esclerosis múltiple y el cáncer^{131,5,6,14,32,102,111,113}. Por ello proponen la realización de nuevos estudios que investiguen esta hipótesis, con la finalidad de desarrollar un posible tratamiento único para la fatiga de las enfermedades crónicas.

La fatiga es la responsable del 36-44% de la discapacidad, 52-57% de los problemas sociales (físicos y emocionales), 64% de los problemas mentales y 51% de la mala percepción de salud en los pacientes con AR¹⁰⁹. Se ha identificado que la discapacidad laboral¹³² y ausentismo laboral¹³³ son algunas de las consecuencias más importantes de la fatiga en la AR. Además la fatiga es el síntoma primordial causante de la dificultad para encontrar empleo y la falta de productividad^{31,131}.

Es importante destacar que la fatiga está también asociada a un mayor número de consultas médicas¹³⁴ y constituye un factor importante en los pacientes “de difícil manejo”²⁸. Esto indica que probablemente sea de manera indirecta un factor que condicione un incremento en los costes de la AR; en la actualidad este tema no ha sido objeto de publicaciones.

1.3.2 Escalas de medida

A pesar que la fatiga es definida por el ACR/EULAR⁶² como una medida de desenlace en los ensayos clínicos de la AR y que es un punto de estudio importante para el grupo OMERACT, en la actualidad no se han definido los instrumentos específicos para su medida. No se esclarece si se deben usar instrumentos específicos, genéricos, uni o multidimensionales¹³⁵.

La medida de la fatiga no es fácil dada su subjetividad y naturaleza multidimensional¹². A día de hoy no existe un consenso en su definición^{136, 137, 138, 139} debido a que se utilizan diferentes escalas y diferentes puntos de corte.

Se propone que los pacientes con AR necesitan de un instrumento específico de medida. Los instrumentos “genéricos” pueden contener ítems que los pacientes con AR pueden minusvalorar o sobrevalorar debido a la inflamación y/o discapacidad más que por la fatiga en sí⁶. Se recomienda que los investigadores usen instrumentos con validez, reproductibilidad, capacidad de discriminación, sensibilidad al cambio y aplicabilidad¹⁴⁰.

Se han utilizado numerosas PROM para la fatiga en la AR. En una revisión sistemática¹³⁹ se describen la existencia de 23 herramientas; concluyen que la escala ordinal, la EVA, la subescala de vitalidad del cuestionario SF36, el FACIT, MAF y el *Profile of Mood States* son instrumentos válidos y sensibles al cambio para medir fatiga.

Tradicionalmente la medición de la fatiga se realiza con una medida unidimensional como por ejemplo con la EVA que es la más utilizada¹³⁹. La EVA en la fatiga tiene limitaciones, como la falta de determinación de un punto de corte; sin embargo es una herramienta sencilla y se ha probado su validez, reproductividad y sensibilidad al cambio^{141, 16, 136, 137, 139}.

Existen también instrumentos de medida con estructura multidimensional que permiten evaluar en qué área de la vida de la persona predominan las afecciones de la fatiga. Entre estos instrumentos se encuentran: el apartado de vitalidad del cuestionario SF36, MFI, FACIT, MAF-GFI y BRISTOL.

Se ha propuesto que dada la amplia gama de instrumentos de medida, los investigadores podrían optar por una herramienta unidimensional que funcionara como método de cribaje y completar el estudio con una herramienta multidimensional con mayor especificidad¹³⁵.

Tabla 3: Propiedades psicométricas de las diferentes herramientas de medida de la fatiga.

Instrumento	Aceptabilidad	Consistencia interna	Test re-test	Validez del contenido	Validez de la construcción	Validez de criterio	Sensibilidad al cambio
BAF-MDQ	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
BAF-NRS	+++	NA	++	+++	+++	+++	++
CIS20R y CIS8R	-	+++	+++	+	+++	+++	++
FSS	+	+++	+++	+++	+++	+++	++
FACIT-F	+	+++	+++	+	+++	+++	++
MAF	+	+++	+++	+	+++	+++	++
MFI	+	+++	+++	+	+++	+	++
SF36VT	+++	+++	+	+	+++	+	++
VAS	+	NA	+++	NA	+++	+	++
RAID-F	+++	NA	+++	+++	+++	+++	++
POMS	+	+++	-	+	-	+	-

BAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multidimensional Questionnaire, BAF-NRS: revised Bristol Rheumatoid Arthritis Numerical Rating Scales, CIS20R y CIS8R: Checklist Individual Strength, FSS: Fatigue severity scale, FACIT-F Functional assessment of chronic illness therapy, MAF: Multi-Dimensional Assessment of Fatigue, MFI Multi-Dimensional Fatigue Inventory, SF36VT Short Form 36 Vitality Subscale, VAS: escala analógica visual, RAID-F: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease, POMS: Profile of Mood States, NA: no aplicable

Tabla 4: Características de las diferentes herramientas de medida de la fatiga.

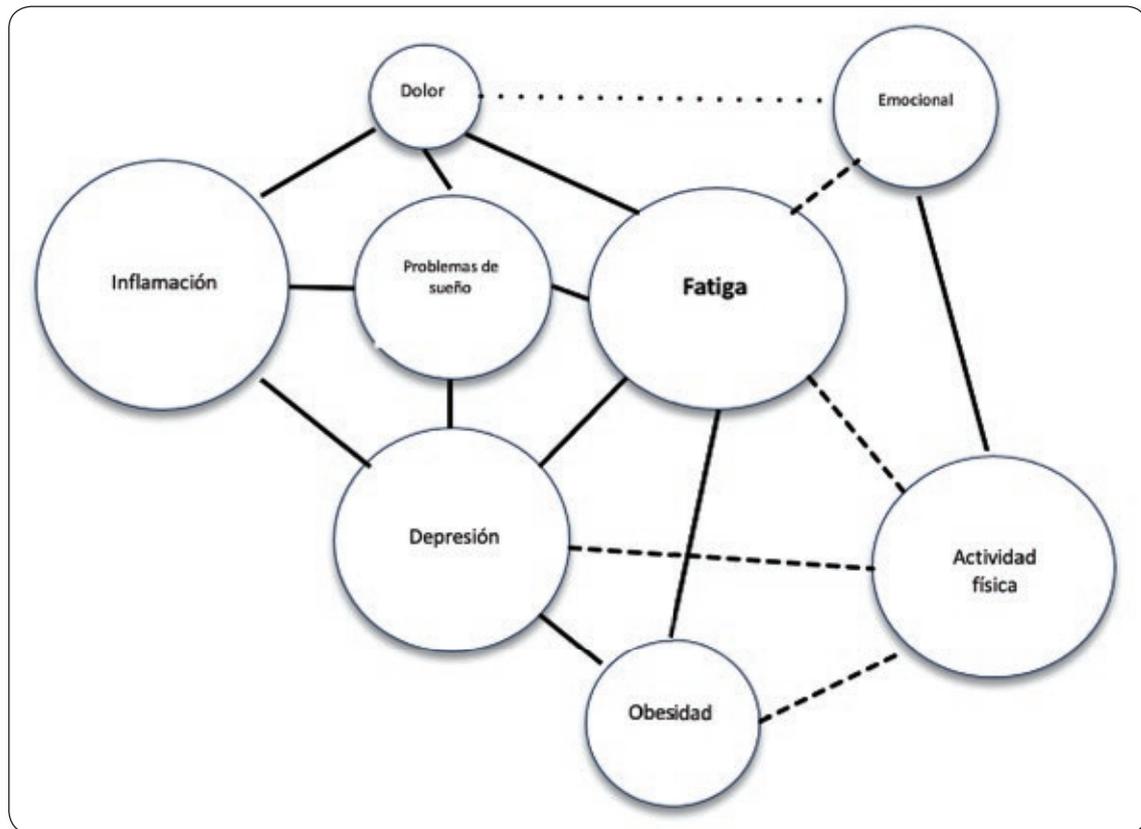
Instrumento	Ventajas	Diseñado para AR	Uso libre	Número de ítems	Tiempo	Significado de Máxima puntuación
BAF-MDQ	Desarrollado en pacientes con AR. Mide las diferentes dimensiones de la fatiga	Si	Si	20	4-5 minutos	Máxima fatiga
BAF-NRS	Desarrollado en pacientes con AR. Mide la gravedad, impacto y adaptación.	Si	Si	3	1 minuto	Máxima fatiga
CQF	Mide la gravedad y usa varias escalas	No	Si	11	2-3 minutos	Máxima fatiga
CIS20R y CIS8R	Usado en enfermedades crónicas	No	Si	20 u 8	4-5 minutos	Máxima fatiga
FSS	Recomendado en LES pero también en otras enfermedades	No	Si	9	2-3 minutos	Máxima fatiga
MAF	Específico para AR pero usado en otras enfermedades	Si	Si	15	5-8 minutos	Máxima fatiga
MFI	Usado en enfermedades reumáticas	No	Si	20	4-5 minutos	Máxima fatiga
SF36VT	Mide la energía y la fatiga en población sana. Uso extendido	No	No	4	1 minuto	Mejora
VAS	Ampliamente utilizado, fácil ejecución	No	Si	Variable	1 minuto	Máxima fatiga
RAID-F	Desarrollado en pacientes con AR	Si	Si	1	1 minuto	Máxima fatiga
POMS	Inicialmente diseñado para medir estado anímico	No	Si	7	2-3 minutos	Máxima fatiga
FACIT-F	Usado en enfermedades reumáticas y no reumáticas	No	Si	13	3-4 minutos	Mejora

BAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multidimensional Questionnaire, BAF-NRS: revised Bristol Rheumatoid Arthritis Numerical Rating Scales, CIS20R y CIS8R: Checklist Individual Strength, FSS: Fatigue severity scale, FACIT-F Functional assessment of chronic illness therapy, MAF: Multi-Dimensional Assessment of Fatigue, MFI Multi-Dimensional Fatigue Inventory, SF36VT Short Form 36 Vitality Subscale, VAS: escala analógica visual, RAID-F: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease, POMS: Profile of Mood States.

1.3.3 Factores relacionados con la fatiga

La fatiga tiene un origen multifactorial que pone en evidencia la dificultad de establecer la dirección de una asociación, por ello su naturaleza multidireccional.

En una reciente revisión sistemática, Geenen¹⁰⁴ y col proponen un modelo biopsicosocial que encadena interacciones entre los ya conocidos factores físicos, emocionales y relacionados con la enfermedad a los que añaden factores como las comorbilidades, demográficos y misceláneos (que incluye el efecto estacional, la disfunción cognitiva y los tratamientos recibidos). La relación entre los factores es bidireccional y dinámica en el que la variación en uno de ellos ocasiona la variación en el resto (Figura 3).

Figura 3. Modelo biopsicosocial de factores relacionados con la fatiga propuesta por Geenen y col

Basados en la clasificación propuesta por Geenen y col¹⁰⁴ a continuación se desarrollan los factores más frecuentemente relacionados con la fatiga.

1.3.3.1 Factores físicos

Los modelos bivariados de los estudios transversales encuentran una asociación entre la baja capacidad física y la fatiga^{3,25,109,141}. En modelos multivariados, la asociación fue significativa en dos estudios^{25,141} y no significativa en uno¹⁴².

En el caso de la discapacidad los estudios son controvertidos^{143, 144, 145,18,19,25,134,137}.

Diversos estudios longitudinales apuntan a una relación en el tiempo^{18,32,145}. Un estudio sugiere que tras el tratamiento con anti TNF-alfa la mejoría de la fatiga fue mayor en aquellos pacientes que presentaban bajos niveles de discapacidad³¹.

1.3.3.2 Factores emocionales

Existe evidencia científica que demuestra que la capacidad de afrontamiento está relacionada y actúa como predictor, al año de evolución²³ de fatiga^{146,58,10}. Aunque también existen estudios que ponen en duda esta relación^{147,148}.

Se han demostrado que la poca inestabilidad emocional¹⁴⁹, los bajos niveles de impotencia¹⁵⁰, los altos valores de satisfacción¹⁷, la percepción de menor gravedad de la enfermedad⁵⁶, el optimismo^{151, 17}, la esperanza¹⁵¹, la resiliencia¹²⁸ y las buenas relaciones interpersonales¹⁵² son factores relacionados con bajos niveles de fatiga.

1.3.3.3 Factores relacionados a la AR

Históricamente, la fatiga se ha concebido como un síntoma relacionado con la actividad de la enfermedad³⁰. Existe evidencia de la relación existente entre la mejora de la actividad inflamatoria de la enfermedad y la mejora de la fatiga^{153, 32} sin embargo esta relación no sería a largo plazo^{14, 32}.

En un reciente estudio realizado por Colak y col¹⁵⁴ encuentran que, en 180 pacientes con AR, la fatiga medida por *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multidimensional Questionnaire* (BRAFM-DQ) y *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scale* (BRAFN-RS), tuvo una correlación significativa con los índices de actividad de la enfermedad como el DAS28, CDAI y SDAI.

Sin embargo en un estudio cuando se reemplaza el DAS28 por VSG o PCR la relación entre fatiga y actividad de la enfermedad desaparece, por lo que se podría intuir que las variables subjetivas como el NAD o el EVA pueden ser los responsables de la relación entre la fatiga y el DAS28³².

Debido a que la inflamación y las citoquinas pro-inflamatorias pueden producir fatiga¹⁵⁵ tiene sentido pensar que el tratamiento destinado a disminuirlas, reducirían de manera secundaria la fatiga. La aparente mejora en la fatiga con las terapias dirigidas a la inflamación^{156,157,158,27,105} podrían reafirmar su relación. Sin embargo, existen estudios que indican lo contrario^{159,32}. Por ejemplo, se ha demostrado que el 15% de los pacientes a pesar de encontrarse en remisión por DAS28 (DAS<2.6) no presentan remisión de fatiga (medida por SF36VT)³⁰.

Es importante resaltar que otros factores tales como la discapacidad, las alteraciones del sueño, el estado depresivo y la vulnerabilidad psicológica se asocian de forma más clara y estrecha que los parámetros inflamatorios^{160,3,27}, por ello en la actualidad se considera que la relación actividad de la enfermedad-fatiga es controversial.

1.3.3.4 Comorbilidades y síntomas

-Dolor: En estudios transversales y longitudinales está claramente descrita la relación entre el dolor y la fatiga en la AR^{161,162,163,164,165,166,167,168,3,14,16,20,25,26,32,105,108, 109,125,130,134,142,143,147,150,157}. En algunos se ha encontrado una relación sincrónica¹⁴¹ y positiva^{16,128,133} durante la evolución de la AR.

Por otro lado se ha descrito que el dolor y la fatiga pueden persistir a pesar de alcanzar la remisión de la enfermedad^{30, 166}.

La relación fatiga-dolor es intensa y se ha llegado a considerar al dolor como una posible causa de fatiga^{14,15,20,32}. Se podría decir que más que una relación de causa efecto, esta relación puede deberse a la existencia de una etiología en común como la *sensibilización central* propuesta por

Druce y col¹⁶⁹. Esta propuesta estaría en relación a los estudios en los que se ha demostrado que la terapia anti TNF-alfa no solo mejora el dolor causado por inflamación periférica, si no también modula los mecanismos del dolor en el sistema nervioso central¹⁰⁶. Se describe que la mejora de la fatiga en pacientes con AR en tratamiento con FAME biológico sería secundaria a la mejora en el dolor y a la actividad inflamatoria de la enfermedad³². Por lo tanto, se propone que dolor podría ser una posible diana en el tratamiento de la fatiga. Se podría sugerir que intervenciones en el dolor podrían de manera secundaria ser beneficiosos en la fatiga.

-Alteraciones el sueño: En la AR la alteraciones del sueño se relaciona con el dolor, la depresión y la actividad de la enfermedad^{131, 141}. Se ha relacionado la fatiga con las alteraciones en el sueño en diversos estudios^{170, 3, 23, 24, 26, 28, 33, 101, 103, 132, 167}.

En un estudio longitudinal, las alteraciones del sueño al inicio de la enfermedad estuvieron asociados con los niveles de fatiga durante un año de seguimiento²³. Sin embargo existen publicaciones en las alteraciones del sueño no se correlacionaron con la fatiga persistente²⁰ ni tuvieron una mejora posterior al tratamiento biológico¹⁵⁸.

En un estudio experimental, la privación nocturna parcial del sueño no indujo alteraciones significativas en la fatiga¹⁷¹.

Actualmente, se desconoce si la fatiga y las alteraciones del sueño tienen una relación directa, o si es una relación mediada por el dolor^{172, 173}.

-Obesidad: Un estudio evidenció que existe relación entre la obesidad y la fatiga²⁸. Por el contrario sendos estudios sugirieron que esta relación es inexistente^{16, 130}.

Dada a la escasa cantidad de estudios y los resultados inconsistentes se puede concluir que la relación fatiga-obesidad no está del todo esclarecida.

-Depresión y ansiedad: La fatiga es uno de los síntomas presentes en los criterios diagnósticos de depresión¹⁷⁴, por ello hallar los límites de la relación fatiga-depresión puede ser complejo. Se ha descrito que una salud mental pobre predispone a un individuo a perpetuar la fatiga^{151, 23}.

En una considerable cantidad de estudios^{175, 3, 16, 18, 20, 23, 28, 39, 103, 108, 107, 122, 132, 147, 162, 168} se demuestra la relación entre depresión y fatiga. En los estudios prospectivos la relación es controvertida^{23, 132}.

La comparación el estado de salud mental en diferentes trabajos de investigación es complicada debido a que su definición es variable. Puede definirse como depresión^{11, 23, 25, 145, 149}, disforia^{23, 149}, alteración de valores de pruebas de salud mental (como por ejemplo un valor alterado en Short Form 36 Mental Health Scale)^{11, 25, 122, 145, 149} o por el uso de antidepresivos¹⁴⁵. Sin embargo, cualquiera de las definiciones o combinaciones de ellas predisponen a la fatiga^{23, 25, 144, 145, 149, 151}.

La ansiedad y el estrés, al igual que la depresión, también son factores que influyen negativamente en el pronóstico de la fatiga^{7, 17, 31-33, 146, 148}.

Existe evidencia científica que describe que los pacientes con pobre salud mental tiene niveles persistentemente altos de fatiga a pesar de un correcto control de la AR^{176, 157}. También se conoce

la que los pacientes que no mejoran tras el tratamiento específico de la enfermedad mental tampoco mejoran la fatiga^{11,56,144}.

-Demográficos: Se ha demostrado diferencias significativas en el género y la edad²⁵. Las mujeres jóvenes estarían más afectas de fatiga^{34,166}. Sin embargo en revisiones sistemáticas no se encuentra esta relación³⁶.

No se ha identificado previamente la relación con nivel de educación, estado civil o duración de la enfermedad.

1.3.3.5 Miscelánea

Es importante remarcar que existe una relación estadísticamente significativa entre la fatiga y las variaciones estacionales. En efecto la fatiga es más frecuente e intensa durante los meses de invierno¹⁶.

En lo que concierne al tratamiento, se ha identificado que la aromaterapia, los masajes y la reflexología tuvieron un impacto positivo en los niveles de fatiga¹⁷⁶.

Minnock y col¹⁷⁷ encontraron que el dolor y la depresión eran factores asociados con fatiga persistente en pacientes con buena respuesta a 6 meses de tratamiento anti-TNF alfa. Además el grupo de pacientes con fatiga persistente tenía una mayor incidencia de positividad para el FR, mayor DAS28 y mayor duración de la rigidez matutina.

Una revisión sistemática¹⁷⁸ que incluye 32 ensayos clínicos aleatorizados sobre FAME biológicos en la AR (20 estudios anti TNF-alfa y 12 no anti-alfa) con un total aproximado de 15 000 pacientes, concluye que los FAME biológicos tienen un efecto moderado y estadísticamente significativo en reducir la fatiga. Se desconoce si la mejoría es el resultado de una acción directa del FAME biológico sobre la fatiga o si la disminución en los niveles de fatiga es una consecuencia de la reducción en la inflamación, actividad de la enfermedad o algún otro mecanismo no esclarecido^{153,178}.

En una amplia cohorte de más de 2 000 pacientes, Olsen y col¹⁶⁶ encontraron que el 47,1% de los pacientes presentaban niveles altos de fatiga a la inclusión del estudio. A los 6 meses de evolución, el 27,9% de los pacientes los seguían presentando a pesar de alcanzar la remisión o la baja actividad de la enfermedad con el uso de FAME biológicos o sintéticos.

En una revisión más recientes, Choy y col² concluyen que sarilumab tiene un efecto similar en la fatiga a otros FAME biológicos incluidos tocilizumab. Existen ensayos de tofacitinib y baricitinib que también sugieren una disminución de fatiga en los pacientes tratados.

2.HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Se establecieron las siguientes hipótesis de trabajo:

- Existen factores que podrían predecir la persistencia de fatiga en pacientes con AR de inicio.
- La actividad de la enfermedad es un factor relacionado con la fatiga al inicio de la enfermedad y es un factor predictivo de fatiga persistente.
- La fatiga es un síntoma prevalente en la AR de inicio.
- Durante la evolución de la enfermedad la fatiga presenta trayectorias en el nivel de EVA fatiga.
- Los pacientes de cada trayectoria presentan características clínicas y analíticas distintas en relación a cada grupo.

3.OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

-Identificar los factores predictivos de la fatiga persistente y fatiga moderada persistente en pacientes con AR de inicio.

3.2 Objetivos secundarios

-Identificar de los factores relacionados con la fatiga y fatiga moderada al inicio de la enfermedad.

-Determinar la prevalencia de fatiga en una cohorte de pacientes con AR de inicio.

-Determinar las trayectorias de fatiga en 10 años de evolución, caracterizarlas y determinar sus factores predictivos.

-Analizar la relación entre la evolución de la fatiga y variables cuantitativas a lo largo de 10 años evolución.

4.PACIENTES Y MÉTODO

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal de pacientes incluidos en la cohorte ESPOIR (Étude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes - Estudio de seguimiento de las artritis indiferenciadas recientes). ESPOIR es una cohorte prospectiva de pacientes con artritis de inicio promovida por la Sociedad Francesa de Reumatología^{179,180}.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de Montpellier, Francia (no. 020307, CNIL 02-1293), todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la inclusión.

4.2 Sujetos a estudio

Se incluyeron a pacientes de entre 18 y 70 años diagnosticados de artritis inflamatoria de menos de 6 meses de evolución pertenecientes a la cohorte ESPOIR. Se excluyeron a los pacientes con tratamiento FAME o glucocorticoide (por más de 2 semanas ó a una dosis mayor de 20mg/semanales) previo. El seguimiento se realizó a los 6, 12, 18, 24,36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 y 120 meses posteriores a la inclusión. Entre diciembre del 2002 y marzo del 2005 se incluyeron un total de 813 pacientes procedentes de 14 Hospitales Universitarios franceses.

Para la presente tesis se seleccionaron a los pacientes de la cohorte ESPOIR, que al año de la inclusión, con diagnóstico de AR según los criterios 2010 ACR/EULAR.

4.3 Datos analizados

Las variables usadas para la siguiente tesis fueron:

4.3.1 Variables al momento de la inclusión

Datos epidemiológicos

- Genero: Mujer, hombre
- Edad al inicio de la enfermedad (años)
- Estado civil: casado o concubino, soltero
- Nivel de educación: Primaria-secundaria, universitario
- Menopausia: si, no

Antecedentes patológicos

- Pluricomorbilidad: presencia de 3 o más comorbilidades asociadas; si, no
- Antecedente de tiroidopatías: si, no
- Antecedente de diabetes: si, no
- Tabaquismo: si, no

Inicio de la clínica articular

- Agudo, crónico
- Simétrico, asimétrico
- Oligo-poliarticular, monoarticular
- Fiebre al inicio de la enfermedad: si, no

4.3.2 Variables en las visitas de seguimiento

Datos analíticos y radiológicos

- ACPA positivo: >50 U/mL. Medido por ELISA, DiaSorin
- FR positivo: >9 IU/mL. ELISA, Menarini
- Hemoglobina (mg/dL)
- Anemia: definido por hemoglobina <12 mg/dL en mujeres, <13 mg/dL en hombres
- Valores elevados de PCR (valor >5mg/L)

- Valores elevados de VSG (valor >20mm/h)
- PCR (mg/L)
- Erosiones en las radiografías: presencia o ausencia

Síntomas y escalas

- Duración de rigidez matutina (minutos)
- Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)
- DAS 28
- HAQ (escala del 0-3)
- NAT/28 articulaciones
- NAD/28 articulaciones
- Dolor: presencia o ausencia
- Dolor: medido por el apartado “dolor” de la escala SF36
- Alteraciones de sueño: presencia o ausencia
- Distrés psicológico: medida por el cuestionario MHI-5 (five-item Mental Health Inventory questionnaire). EL MHI-5 es una herramienta de cribado para identificar síntomas como la depresión y ansiedad. Una puntuación ≥ 52 indica ausencia de ansiedad o depresión y una puntuación < 52 indica presencia de ansiedad o depresión^{181,182}
- Índice de masa corporal
- Síntomas de síndrome seco: presencia o ausencia
- Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR: Es un índice desarrollado por Pollard y col¹⁸³ para identificar pacientes con AR y síntomas de fibromialgia. Tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 80% 183. Se define como NAD menos NAT ≥ 7 .

4.4 Definiciones y medidas de fatiga:

-Fatiga: medida por EVA fatiga en escala del 0-100. En donde 0 es ausencia de fatiga y 100 es fatiga extrema.

Para el primer segmento de la tesis, la variable fatiga se dicotomizó, usando el punto de corte de 20 y de 50 en concordancia a estudios previos^{184,15,133}.

-Fatiga: EVA ≥ 20

-Fatiga moderada: EVA ≥ 50 .

-Fatiga persistente: EVA fatiga ≥ 20 en todas las visitas durante los primeros 5 años de seguimiento.

-Fatiga persistente moderada: EVA ≥ 50 en todas las visitas durante los primeros 5 años de seguimiento.

4.5 Análisis estadístico

El análisis de la presente tesis se divide en dos segmentos:

-En el primero se analizan los datos desde la inclusión hasta los 5 años de seguimiento.

-En el segundo, los datos desde la inclusión hasta los 10 años de seguimiento.

Para el primer segmento del estudio se seleccionaron a los pacientes que tenían datos completos de fatiga en todas las visitas durante los 5 primeros años de seguimiento.

En el segundo, para evitar la pérdida de datos, se seleccionaron los pacientes con datos completos de fatiga en al menos cuatro visitas. Para estos pacientes (N=598, el 88,3%) se realizó una imputación de valores faltantes. La imputación se realizó usando el algoritmo de expectativa de maximización. Este método permite ajustar modelos paramétricos para datos incompletos mediante máxima verosimilitud.

4.5.1 Primer segmento

El análisis estadístico ha sido realizado con el software: Stata, version 12 (Stata-Corp, College Station, TX, USA).

4.5.1.1 Descripción de los datos:

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el que las variables categóricas se describieron mediante las frecuencias relativas y las variables continuas mediante la media \pm desviación estándar (s).

4.5.1.2 Identificación de los factores relacionados con la fatiga y fatiga moderada al inicio de la enfermedad:

Para examinar la asociación entre las variables de estudio y la fatiga (EVA ≥ 20) y fatiga moderada (EVA ≥ 50) al momento de la inclusión se realizaron pruebas bivariadas mediante modelos de regresión logística. Se calculó la OR con el intervalo de confianza del 95%. Para determinar qué variables estaban independientemente asociadas a la fatiga, se introdujeron en un modelo multivariado las variables con un p-valor $< 0,15$ en el análisis bivariado. El modelo final se obtuvo eliminando aquellas variables no significativas (p-valor $> 0,05$).

4.5.1.3 Identificación de los factores predictivos de la fatiga persistente y fatiga moderada persistente en 5 años de seguimiento:

El análisis de la fatiga persistente y fatiga moderada persistente se ha realizado siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior.

4.5.2 Segundo segmento

El análisis estadístico ha sido realizado con el software SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. Las decisiones estadísticas se han realizado tomando como nivel de significación el valor 0,05.

4.5.2.1 Determinar las trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento:

A partir de las variables de EVA fatiga de los distintos periodos de tiempo se ha realizado un análisis de clústeres para obtener grupos de pacientes con perfiles de evolución similares. Las distancias se han calculado a partir del método de Ward.

4.5.2.2 Caracterización de las trayectorias de fatiga:

Para comparar las variables al momento de la inclusión y las trayectorias de fatiga se realizó un análisis bivariado. Se ha utilizado el Test Chi-Cuadrado y ANOVA para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

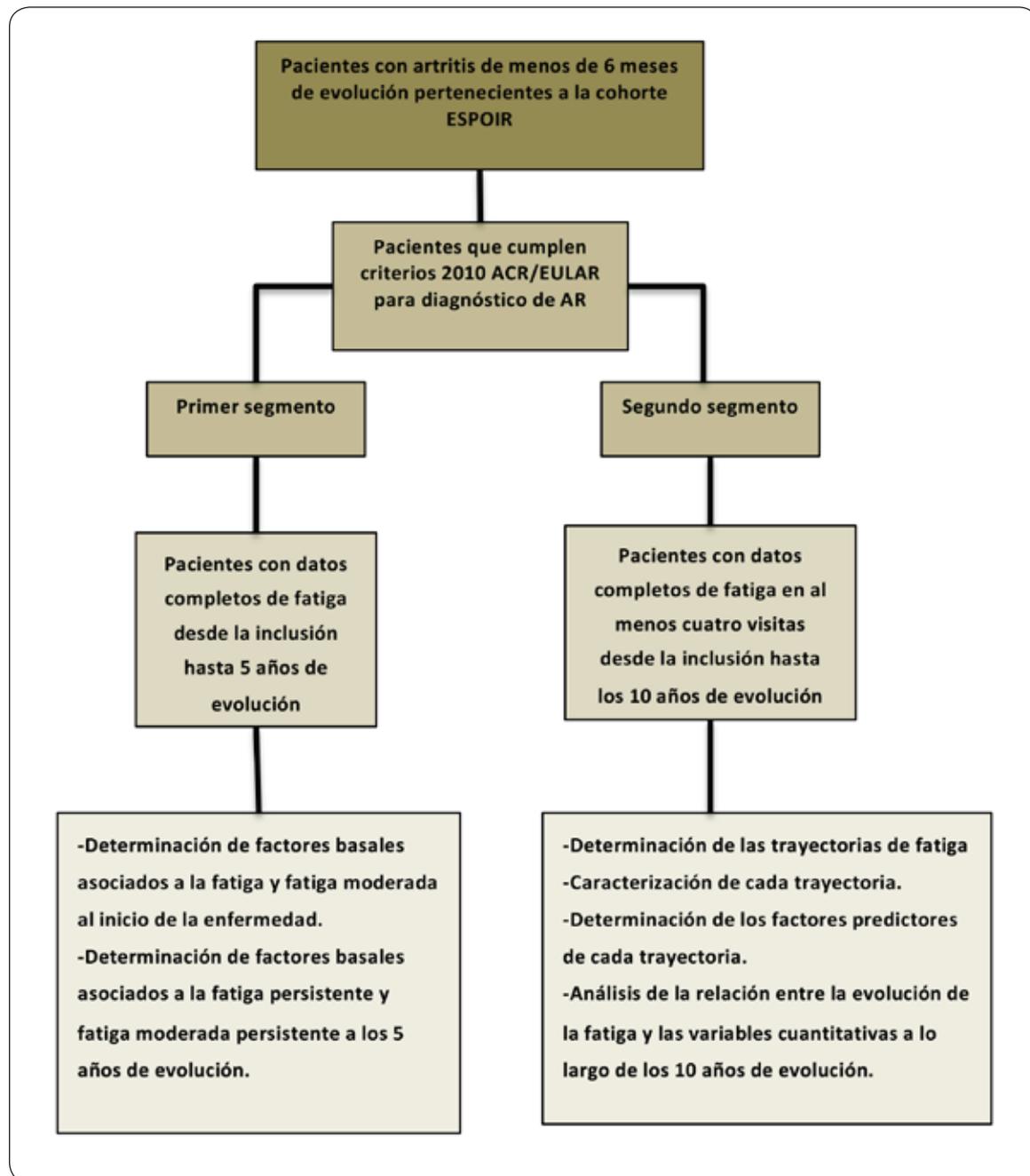
4.5.2.3 Determinación de factores predictivos de cada trayectoria de fatiga:

Para poder determinar los factores predictivos de cada trayectoria de fatiga se han realizado análisis bivariados para cada una de las variables mediante modelos de regresión logística multinomial. Todas aquellas variables con un p-valor $< 0,15$ se han incluido en un modelo multivariante, y a partir del método de selección de variables hacia atrás se ha obtenido el modelo final con solamente variables estadísticamente significativas. Se han obtenido los valores de OR comparando las trayectorias de valores altos de fatiga respecto a los valores bajos, con el intervalo de confianza del 95%.

4.5.2.4 Análisis de la relación entre la fatiga y las variables cuantitativas a lo largo de 10 años de seguimiento:

Se han representado gráficos de líneas con el valor promedio de cada variable en cada tiempo de estudio y su intervalo de confianza.

Figura 4. Resumen del análisis estadístico



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Primer segmento

5.1.1 Descripción de los datos

La cohorte ESPOIR comprende 813 pacientes. Al año de seguimiento 677 (83,3%) cumplían criterios para el diagnóstico ACR/EULAR 2010. Seiscientos setenta y tres (82,7%) tenían datos completos de fatiga durante los 5 primeros años de seguimiento.

El número de pacientes fue de 673 en el momento de la inclusión y posteriormente 633, 615, 593, 586, 537, 517 y 441 a los 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses de seguimiento.

Se analizaron los datos de 673 pacientes, 522 (77,3%) mujeres y 151 (22,7 %) varones, con una media de edad de $48,6 \pm 12$ años y un tiempo de duración de la enfermedad (desde la primera artritis hasta la visita del reumatólogo) de $75,7 (\pm 40,9)$ días. La mayoría de los pacientes (72,7%) estaban casados o eran concubinos. Un 30,4% (205 pacientes) tenía estudios superiores.

De las 522 pacientes mujeres, 247 (47,3%) eran mujeres post menopáusicas.

Con respecto al inicio de la enfermedad, 153 (22,7%) lo hizo de manera aguda, 407 (60,3%) simétrica y 544 (82,1%) oligo o poliarticular. Únicamente 63 (9,3%) pacientes presentaron fiebre.

En cuanto a los antecedentes patológicos, 11,7% (79 pacientes) y 3,9% (26 pacientes) tenían antecedentes de enfermedad tiroidea y diabetes mellitus respectivamente. Casi un 30% (198 pacientes) presentaba síntomas de síndrome seco y el 18,1% (122 pacientes) de síndrome fibromiálgico en la AR (definido por NAD-NAT ≥ 7).

Casi la mitad de los pacientes eran seropositivos (46,7% anti-CCP positivos y 49,9% FR), tenían valores medios de hemoglobina de $12,9 \pm 1,3$ mg/dL. Se encontraron valores de PCR y VSG de $23,2 (\pm 34,9)$ mm/hora y $30,2 (\pm 24,9)$ mg/L respectivamente. Doscientos ochenta (42,1%) pacientes tuvieron valores elevados de VSG (>28 mm/h) y 451 (67,8%) de PCR (>5 mg/L).

En el momento de la inclusión, las cifras de actividad de la enfermedad medida por DAS28 ($5,3 \pm 1,2$), la duración ($97,5 \pm 186,7$ minutos) y la intensidad ($53,1 \pm 25,4$) de rigidez matutina eran altas. Las alteraciones del sueño estaban presentes en el 77,5% (524 pacientes). La funcionalidad medida por HAQ tenía una media de $1,0 \pm 0,7$.

El dolor estuvo presente en el 98,1% (662 pacientes). Y tuvo una media de $55,3 \pm 19,4$ cuando es medido por la subescala del dolor del cuestionario SF36. Un alto porcentaje de pacientes (77,5%) tuvo alteraciones del sueño.

Con respecto a los cambios radiográficos, un 15% (102 pacientes) presentaban erosiones en las radiografías al momento de la inclusión.

Los síntomas de distrés psicológico medido por MHI-5 estaban presentes en un 46.4% (313 pacientes).

En la visita basal, la media de EVA fatiga fue de 48,8 ($\pm 27,3$).

La fatiga (determinada por EVA fatiga ≥ 20) se encontró en 80,7% (543 pacientes) y la fatiga moderada (fatiga ≥ 50) en un 51,8% (349 pacientes).

A los 5 años de seguimiento, los pacientes que presentaban fatiga persistente fue el 24,6% (97 de 394 pacientes con fatiga con datos completos).

Las características basales de los 673 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Características basales de los 673 pacientes con AR de inicio

Variables	N	Valor
Datos epidemiológicos		
Mujeres*	673	522 (77,3)
Edad al inicio de la enfermedad, años	673	48,6 (12,3)
Estado civil	673	
Casado o concubino*		491 (72,7)
Soltero*		184 (27,3)
Nivel de educación	673	
Primaria-secundaria*		470 (69,6)
Superior-Universitario*		205 (30,4)
Menopausia*	521	247 (47,3)
Antecedentes patológicos		
Pluricomorbilidad*	673	284 (42,1)
Antecedente de tiropatías*	673	79 (11,7)
Antecedente de diabetes*	673	26 (3,9)
Fumador*	673	322 (47,7)
Inicio de la clínica articular		
Tiempo de evolución de la enfermedad (días)	661	75,7 (40,9)
Agudo*	673	153 (22,7)
Crónico*	673	522 (77,3)
Simétrico*	673	407 (60,3)
Asimétrico*	673	268 (39,7)
Oligo- Poli-articular*	673	544 (82,1)
Fiebre al inicio de la enfermedad*	673	63 (9,3)
Datos analíticos y radiológicos		
ACPA positivo*	673	315 (46,7)
FR positivo*	673	337 (49,9)
Hemoglobina (mg/dL)	670	12,9 (1,3)
Anemia*	670	140 (20,8)

PCR (mg/L)	663	23,2 (34,9)
Valores elevados de PCR (>5mg/L)*	663	451 (67,8)
VSG (mm/hora)	663	30,2 (24,9)
Valores elevados de VSG (>28mm/h)*	663	280 (42,1)
Presencia de erosiones*	673	102 (15,1)
Síntomas y escalas		
Fatiga (EVA 0-100)	673	48,8 (27,3)
Fatiga (EVA \geq 20)*	673	543 (80,7)
Fatiga moderada (EVA \geq 50)*	673	349 (51,8)
Duración de rigidez matutina, minutos	673	97,6 (186,8)
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	673	53,1 (26,4)
DAS 28	662	5,3 (1,2)
HAQ (puntuaciones del 0-3)	673	1,0 (0,7)
NAT /28	673	7,9 (5,5)
NAD /28	673	9,4 (7,1)
Presencia de dolor*	672	662 (98,1)
Dolor (medido por escala SF36, 0-100)	672	55,3 (19,4)
Alteraciones del sueño*	672	524 (77,5)
Distrés psicológico (MHI-5)*	673	313 (46,4)
Índice de masa corporal	668	24,9 (4,5)
Síntomas de síndrome seco*	673	198 (29,3)
Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR*	673	122 (18,1)

5.1.2 Identificación de los factores relacionados con la fatiga y fatiga moderada al inicio de la enfermedad

5.1.2.1 Análisis bivariado

En el análisis bivariado, la fatiga (definida por EVA \geq 20) y la fatiga moderada (definida por EVA \geq 50), estuvieron relacionadas en ambos casos con el género femenino, el mayor nivel de educación, la duración e intensidad de rigidez matutina, el DAS 28, el HAQ, el NAD, las alteraciones de sueño, el distrés psicológico, los síntomas de síndrome seco y de síndrome fibromiálgico en la AR.

Por un lado, la presencia de tiroidopatía, la menor edad al inicio de la enfermedad y la presencia de dolor sólo estuvieron relacionadas a la fatiga. Por otro lado, NAT y el origen asimétrico de la enfermedad sólo se relacionaron a la fatiga moderada.

Los resultados de ambos análisis bivariados tanto para fatiga y fatiga moderada se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Factores relacionados con la fatiga (EVA≥20) y fatiga moderada (EVA≥50) al inicio de la enfermedad. Análisis bivariado.

Variables	Fatiga EVA≥20		Fatiga moderada (EVA≥50)	
	OR (IC 95%)	P- Valor	OR (IC 95%)	P- Valor
Datos epidemiológicos				
Mujeres	1,79 (1,17-2,74)	0,007	1,62 (1,43-1,89)	0,011
Edad al inicio de la enfermedad	1,02 (1,01-1,04)	0,031	0,98 (0,97-0,99)	0,110
Estado civil (casado o concubino)	1,23 (0,81-1,87)	0,392	1,04 (0,97-1,46)	0,806
Nivel de educación (primaria-secundaria)	0,63 (0,42-0,94)	0,025	0,45 (0,32-0,63)	<0,001
Menopausia	0,84 (0,53-1,34)	0,481	1,17 (0,82-1,65)	0,369
Antecedentes patológicos				
Pluricomorbilidad	1,26 (0,85-1,86)	0,247	1,17 (0,86-1,60)	0,294
Antecedente de tiropatías	1,73 (1,01-2,96)	0,043	1,49 (0,93-2,39)	0,096
Antecedente de diabetes	1,56 (0,64-3,81)	0,320	0,78 (0,35-1,72)	0,545
Fumador	0,93 (0,63-1,36)	0,723	0,88 (0,65-1,19)	0,435
Inicio de la clínica articular				
Inicio agudo	0,81 (0,66-1,01)	0,064	1,02 (0,71-1,46)	0,904
Inicio simétrico	1,06 (0,71-1,57)	0,753	0,73 (0,53-0,99)	0,050
Inicio poli-oligoarticular	0,78 (0,48-1,27)	0,331	0,80 (0,54-1,20)	0,292
Fiebre	0,58 (0,27-1,25)	0,167	0,68 (0,40-1,16)	0,160
Datos analíticos y radiológicos				
ACPA positivo	0,90 (0,61-1,33)	0,619	0,83 (0,61-1,13)	0,258
FR positivo	1,32 (0,89-1,94)	0,155	1,09 (0,80-1,47)	0,566
Hemoglobina (mg/dL)	0,93 (0,80-1,08)	0,367	1,00 (0,89-1,12)	0,960
Anemia	1,11 (0,68-1,80)	0,670	0,99 (0,68-1,44)	0,970
PCR (mg/L)	1,00 (0,99-1,01)	0,219	1,00 (0,99-1,00)	0,262
Valores elevados de PCR (>5mg/L)	1,06 (0,70-1,60)	0,769	1,2 (0,89-1,67)	0,249
VSG (mm/hora)	1,00 (0,99-1,01)	0,429	1,00 (0,99-1,01)	0,222
Valores elevados de VSG (>28mm/h)	1,10 (0,74-1,63)	0,622	1,10 (0,81-1,50)	0,514
Presencia de erosiones	1,26 (0,75-2,10)	0,370	0,99 (0,65-1,57)	0,982
Síntomas y escalas				
Duración de rigidez matutina, minutos	1,71 (1,16-2,52)	0,006	1,01 (1,01-1,02)	0,010
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	1,02 (1,02-1,03)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
DAS 28	1,54 (1,30-1,83)	<0,001	1,62 (1,14-1,86)	<0,001
HAQ	3,57 (2,50-5,09)	<0,001	2,58 (2,0-3,3)	<0,001
NAT	1,03 (0,99-1,06)	0,113	1,04 (1,01-1,07)	0,005

NAD	1,06 (1,03-1,09)	<0,001	1,06 (1,04-1,09)	<0,001
Presencia de dolor	3,70 (1,22-11,21)	0,020	1,74 (0,56-5,37)	0,335
Dolor (medido por escala SF36)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,04 (1,03-1,05)	<0,001
Alteraciones de sueño	2,76 (1,82-4,18)	<0,001	2,13 (1,46-3,09)	<0,001
Distrés psicológico	3,42 (2,21-5,30)	<0,001	2,54 (1,85-3,47)	<0,001
Índice de masa corporal	0,99 (0,95-1,04)	0,930	1,00 (0,96-1,03)	0,863
Síntomas de síndrome seco	2,33 (1,42-3,82)	0,001	2,42 (1,71-3,43)	<0,001
Síntomas síndrome fibromiálgico en la AR (NAD menos NAT ≥7)	2,05 (1,13-3,72)	0,017	2,28 (1,50-3,45)	<0,001

5.1.2.2 Análisis multivariado

Para evitar la colinealidad, el análisis multivariado se realizó por grupos de factores, un primer grupo en donde se incluye el DAS28 pero se excluye el NAD y NAT y los síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR. Un segundo grupo en donde se excluye el DAS28 pero se incluye NAD y NAT y por último un tercer grupo en donde se incluye el DAS28 y los síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR.

Los resultados obtenidos en el análisis de los 3 grupos de factores fueron similares. Las mujeres, la menor edad de inicio de la enfermedad, las tiroidopatías, la mayor intensidad de rigidez matutina, los valores altos de HAQ, las alteraciones de sueño, el distrés psicológico y la presencia de síntomas de síndrome seco fueron factores que mantuvieron su significancia en el análisis multivariado. Dichos factores estuvieron independientemente asociados a la fatiga al inicio de la enfermedad. Los resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Factores relacionados con la fatiga (EVA≥20) al inicio de la enfermedad.

Análisis multivariado

VARIABLES	OR (IC 95%)	P- Valor
Mujeres	1,69 (1,03-2,77)	0,037
Edad al inicio de la enfermedad	1,03 (1,01-1,04)	0,030
Tiroidopatías	2,29 (1,21-4,34)	0,011
Intensidad de la rigidez matutina	1,01 (1,00-1,02)	< 0,001
HAQ	2,01 (1,34-3,02)	0,001
Alteraciones del sueño	1,71 (1,06-2,76)	0,026
Distrés psicológico	2,06 (1,27-3,33)	0,003
Síntomas de síndrome seco	2,04 (1,18-3,54)	0,011

En el análisis multivariado de la fatiga moderada (EVA \geq 50), los resultados obtenidos en el análisis de los 3 grupos de factores fueron también similares. Al inicio de la enfermedad está relacionada con la menor edad, la presencia de tiroidopatías, la mayor intensidad de rigidez matutina, síntomas de síndrome de seco, distrés psicológico y altos valores de HAQ. Los resultados se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Factores relacionados con la fatiga moderada al inicio de la enfermedad. Análisis multivariado por grupos.

Variables	Inclusión de DAS28, exclusión de NAD, NAT y de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR		Exclusión de DAS28 y de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR e inclusión de NAT y NAD		Inclusión del DAS28 y de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR	
	OR (IC 95%)	P-Valor	OR (IC 95%)	P-Valor	OR (IC 95%)	P-Valor
Edad al inicio de la enfermedad	1,96 (0,95-0,98)	<0,001	1,97 (0,95-1,98)	<0,001	1,97 (1,95-1,98)	<0,001
Nivel de educación (primaria-secundaria)	-	-	0,45 (0,30-0,67)	<0,001	0,45 (0,30-0,67)	<0,001
Tiroidopatías	1,66 (0,96-2,86)	0,05	1,72 (0,99-2,93)	0,05	1,72 (0,99-2,93)	0,05
Intensidad de la rigidez matutina	1,01 (1,00-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)	<0,001
HAQ	1,48 (1,07-2,05)	0,017	1,64 (1,22-2,21)	0,001	1,72 (1,22-2,48)	<0,001
Distrés psicológico	1,74 (1,22-2,49)	0,02	1,71 (1,20-2,45)	0,003	1,74 (1,22-2,48)	0,002
Síntomas de síndrome seco	2,12 (1,44-3,13)	<0,001	2,26 (1,52-2,45)	<0,001	2,24 (1,52-3,32)	<0,001

5.1.3 Identificación de los factores predictivos de fatiga persistente y de fatiga moderada persistente en 5 años de seguimiento

5.1.3.1 Análisis bivariado

En el análisis bivariado, la intensidad de la rigidez matutina, el distrés psicológico, la presencia de síntomas de síndrome seco y de síndrome fibromiálgico en la AR son factores predictivos de fatiga persistente (EVA \geq 20) y fatiga moderada persistente (EVA \geq 50).

Por un lado, las mujeres, el mayor nivel de educación y el HAQ fueron predictivos de fatiga. Por otro lado, la pluricomorbilidad, la ausencia de fiebre y el dolor fueron predictivos de fatiga moderada. Los resultados de ambos análisis bivariados tanto para fatiga persistente y fatiga moderada persistente se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Factores predictivos de fatiga persistente y fatiga moderada persistente.

Análisis bivariado

Variables	Fatiga (EVA>20) persistente		Fatiga moderada (EVA>50) persistente	
	OR (IC 95%)	P- Valor	OR (IC 95%)	P- Valor
Datos epidemiológicos				
Mujeres	2,12 (1,12-3,99)	0,020	1,57 (1,16-1,97)	0,376
Edad al inicio de la enfermedad	1,01 (0,99-1,03)	0,493	0,97 (0,93-1,01)	0,177
Estado civil (casado o concubino)	0,99 (0,59-1,68)	0,995	1,05 (0,37-2,94)	0,921
Nivel de educación (primaria-secundaria)	0,47 (0,27-0,82)	0,009	0,51 (0,17-1,57)	0,246
Menopausia	1,07 (0,65-1,75)	0,774	1,98 (0,72-5,42)	0,180
Antecedentes patológicos				
Pluricomorbilidad	1,21 (0,77-1,91)	0,397	2,82 (1,11- 7,15)	0,028
Antecedente de tiropatías	1,34 (0,65-2,77)	0,425	3,01(0,39-22,90)	0,286
Antecedente de diabetes	0,76 (0,23-2,46)	0,658	0	
Fumador	0,80 (0,51-1,26)	0,342	0,41 (0,16-1,04)	0,062
Inicio de la clínica articular				
Inicio agudo	0,99 (0,78-1,25)	0,949	1,24 (0,47-3,29)	0,656
Inicio simétrico	0,67 (0,42-1,08)	0,105	0,73 (0,29-1,85)	0,516
Inicio poli-oligoarticular	1,19 (0,88-1,61)	0,256	0,47 (0,10-2,08)	0,326
Fiebre	0,63 (0,30-1,34)	0,239	0,26 (0,90-0,76)	0,014
Datos analíticos y radiológicos				
ACPA positivo	0,65 (0,41-1,03)	0,069	0,85 (0,35-2,04)	0,717
FR positivo	1,12 (0,72-1,79)	0,553	1,31 (0,54-3,17)	0,537
Hemoglobina (mg/dL)	1,00 (,083-1,19)	0,982	1,08 (0,76-1,54)	0,655
Anemia	0,77 (0,43-1,38)	0,386	1,21 (0,43-3,39)	0,717
PCR (mg/L)	0,99 (0,99-1,00)	0,818	0,99 (0,98-1,01)	0,711
Valores elevados de PCR (>5mg/L)	0,79 (0,49-1,2)	0,345	1,14 (0,43-3,01)	0,783
VSG (mm/hora)	0,99 (0,98-1,00)	0,399	0,98 (0,95-1,00)	0,145
Valores elevados de VSG (>28mm/h)	0,78 (0,49-1,25)	0,310	0,42 (0,15-1,18)	0,103
Presencia de erosiones	1,40 (0,72-2,74)	0,317	1,80 (0,41-7,92)	0,435
Síntomas y escalas				
Duración de rigidez matutina, minutos	1,57 (0,98-2,51)	0,060	1,00 (0,99-1,00)	0,725
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,01 (0,99-1,03)	0,050
DAS 28	1,15 (0,96-1,38)	0,125	1,30 (0,92-1,83)	0,135

HAQ	1,68 (1,22-2,33)	0,001	1,61 (0,87-2,97)	0,122
NAT	0,99 (0,95-1,03)	0,779	0,97 (0,89-1,06)	0,568
NAD	1,01 (0,98-1,05)	0,222	1,03 (0,98-1,10)	0,183
Presencia de dolor	1,33 (0,13-0,36)	0,107	1,03 (1,00-1,05)	0,013
Dolor (medido por escala SF0-100)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,013
Alteraciones de sueño	1,79 (0,99-3,22)	0,051	1,36 (0,44-4,14)	0,585
Distrés psicológico	2,98 (1,87-4,77)	<0,001	4,52(1,62-12,58)	0,004
Índice de masa corporal	0,99 (0,94-1,041)	0,939	1,02 (0,93-1,12)	0,666
Síntomas de síndrome seco	2,90 (1,82-4,64)	<0,001	6,55(2,48-17,29)	<0,001
Síntomas síndrome fibromiálgico en la AR (NAD menos NAT ≥7)	2,37 (1,38-4,07)	0,002	4,96(2,02-12,16)	<0,001

5.1.3.2 Análisis multivariado

El análisis multivariado, para evitar la colinealidad, se realizó por grupos de factores. Un primer grupo en donde se incluye el DAS28 y se excluyen los síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR y un segundo grupo en donde se excluye el DAS28 y se incluyen los síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR.

En el análisis de ambos grupos, la intensidad de la rigidez matutina, los síntomas de síndrome seco y el distrés psicológico fueron factores que no perdieron significancia estadística, por lo que se consideran factores independientes asociados a la fatiga persistente a los 5 años de seguimiento de la enfermedad. Para fatiga persistente los resultados se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Factores predictivos de fatiga persistente. Análisis multivariado

Variables	Inclusión de DAS28, exclusión de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR		Exclusión del DAS28 e inclusión de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR	
	OR (IC 95%)	P- Valor	OR (IC 95%)	P- Valor
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	1,01 (1,00–1,02)	0,019	1,01 (1,00-1,02)	0,028
Síntomas de síndrome seco	2,53 (1,55–4,11)	< 0,001	2,41 (1,47-3,94)	<0,001
Distrés psicológico	2,60 (1,60–4,22)	< 0,001	2,44 (1,49-4,10)	<0,001

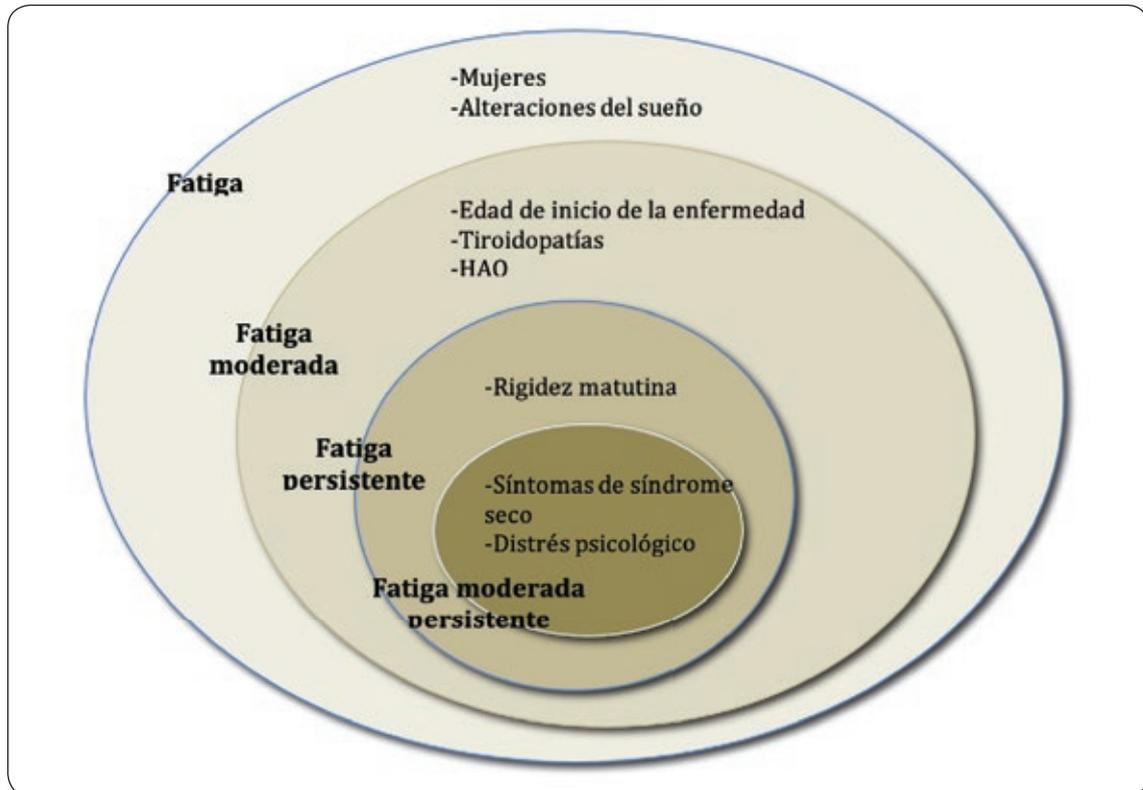
El análisis multivariado de los factores relacionados con la fatiga moderada persistente (EVA≥50) muestra que los síntomas de síndrome seco, el distrés psicológico fueron factores predictivos de a los 5 años de evolución. Los resultados obtenidos para fatiga moderada persistente se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Factores predictivos de fatiga moderada persistente. Análisis multivariado por grupos

Variables	Inclusión de DAS28, exclusión de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR		Exclusión del DAS28 e inclusión de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR	
	OR (IC 95%)	P- Valor	OR (IC 95%)	P- Valor
Síntomas de síndrome seco	6,13 (2,30-16,28)	<0,001	2,87 (1,00-8,21)	0,049
Distrés psicológico	2,96 (1,05-8,38)	<0,001	2,87 (1,00-8,21)	0,001

La figura 5 resume los factores relacionados y los factores predictivos de fatiga y fatiga persistente.

Figura 5. Factores relacionados y los factores predictivos de fatiga y fatiga persistente



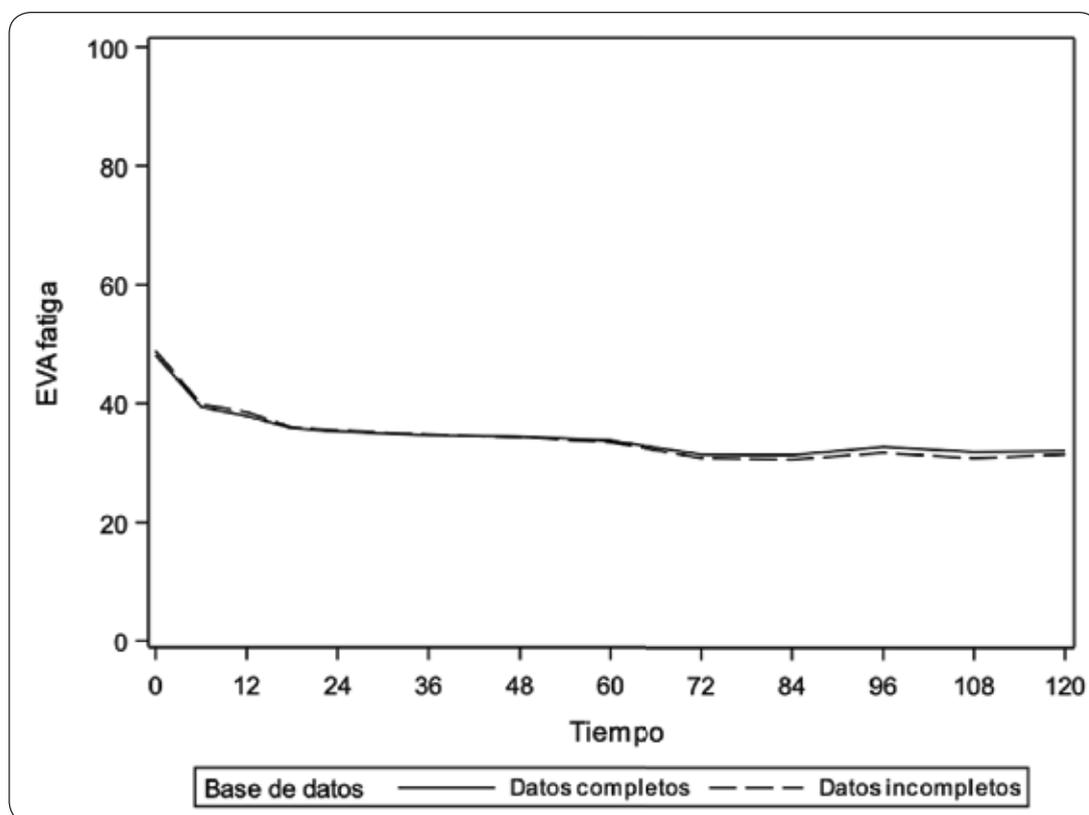
5.2 Segundo segmento

De los 813 pacientes incluidos en la cohorte ESPOIR, al inicio del estudio, 677 (83,3%) cumplían criterios para el diagnóstico ACR/EULAR 2010 de AR al año de evolución y 598 pacientes completaban los datos de fatiga por lo menos en 4 visitas.

Se ha realizado una imputación de valores faltantes para la variable fatiga. En la figura 6 se muestra la evolución de la fatiga a lo largo del tiempo en la base de datos de pacientes con datos incompletos (BD=1) y la base de datos imputada (BD=2). No se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos.

Se puede observar que al inicio del estudio, los pacientes presentaban valores más altos de EVA fatiga que disminuye en los primeros 6 meses de seguimiento y se mantiene estable durante los 120 meses.

Figura 6. Evolución de la fatiga a lo largo del tiempo.



5.2.1 Determinación de las trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento

El análisis de clústeres reveló la presencia de 3 trayectorias de fatiga durante los 10 años de seguimiento.

En la trayectoria de alto nivel de fatiga (18%) se agrupan los pacientes con valores más elevados de EVA fatiga durante los 10 años de seguimiento (figura 7).

En la trayectoria de moderado nivel de fatiga (52%) se agrupan los pacientes con valores medios de EVA fatiga durante los 10 años de seguimiento (figura 8).

En la trayectoria bajo nivel de fatiga (30%) se agrupan los pacientes con valores más bajos de EVA fatiga durante los 10 años de seguimiento (figura 9).

Las tres trayectorias se inician con un valor más elevado que disminuye en los primeros 6 meses de seguimiento y se mantiene constante a lo largo del tiempo (figura 10).

Figura 7. Evolución de los valores altos de fatiga

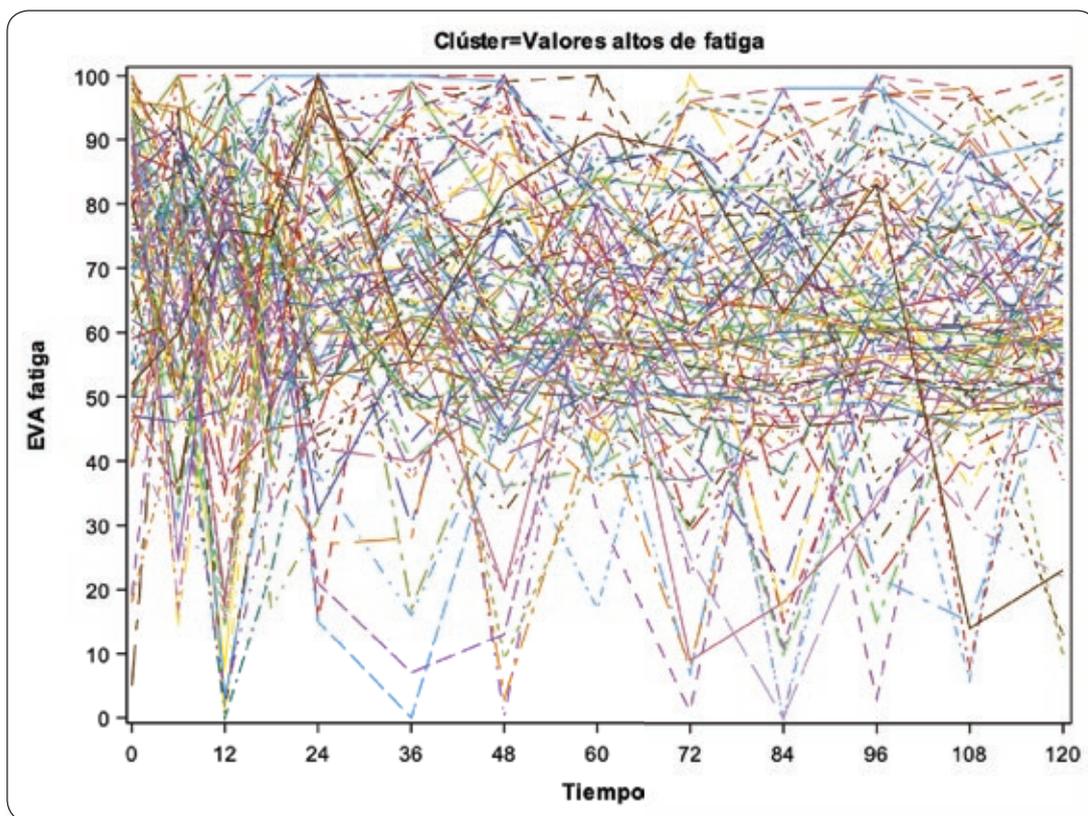


Figura 8. Evolución de los valores medios de fatiga

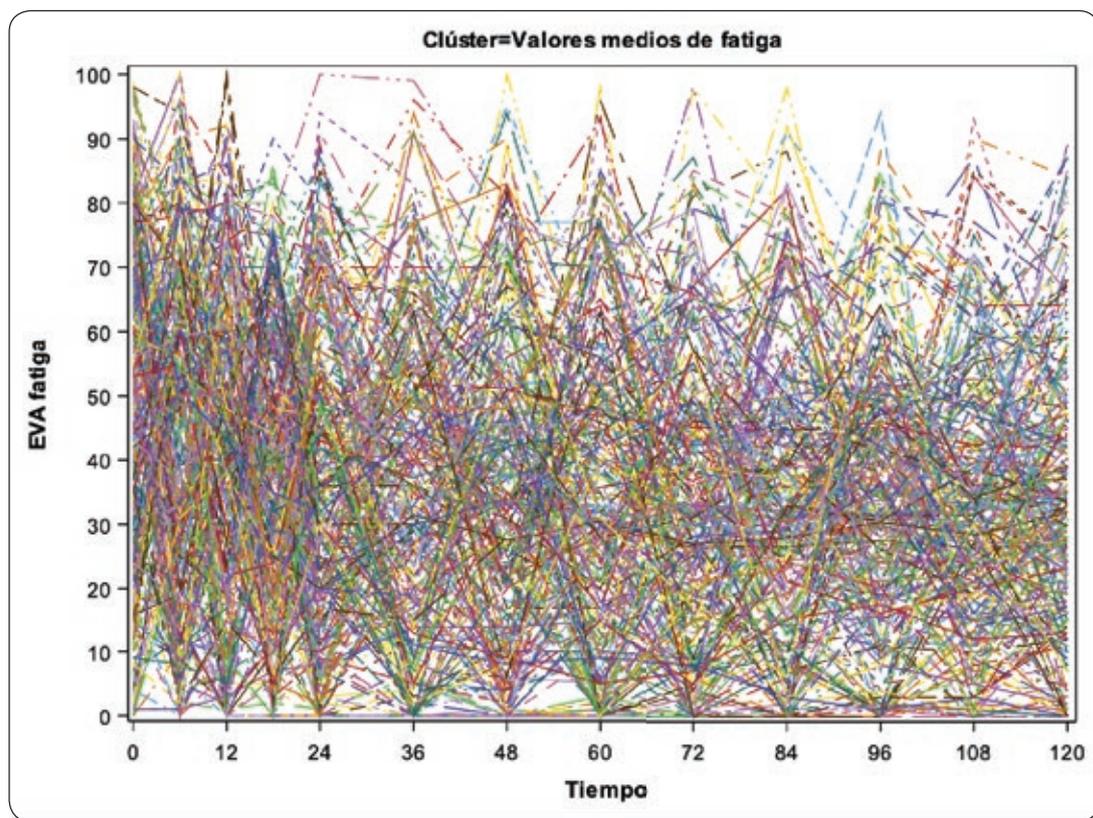


Figura 9. Evolución de los valores bajos de fatiga

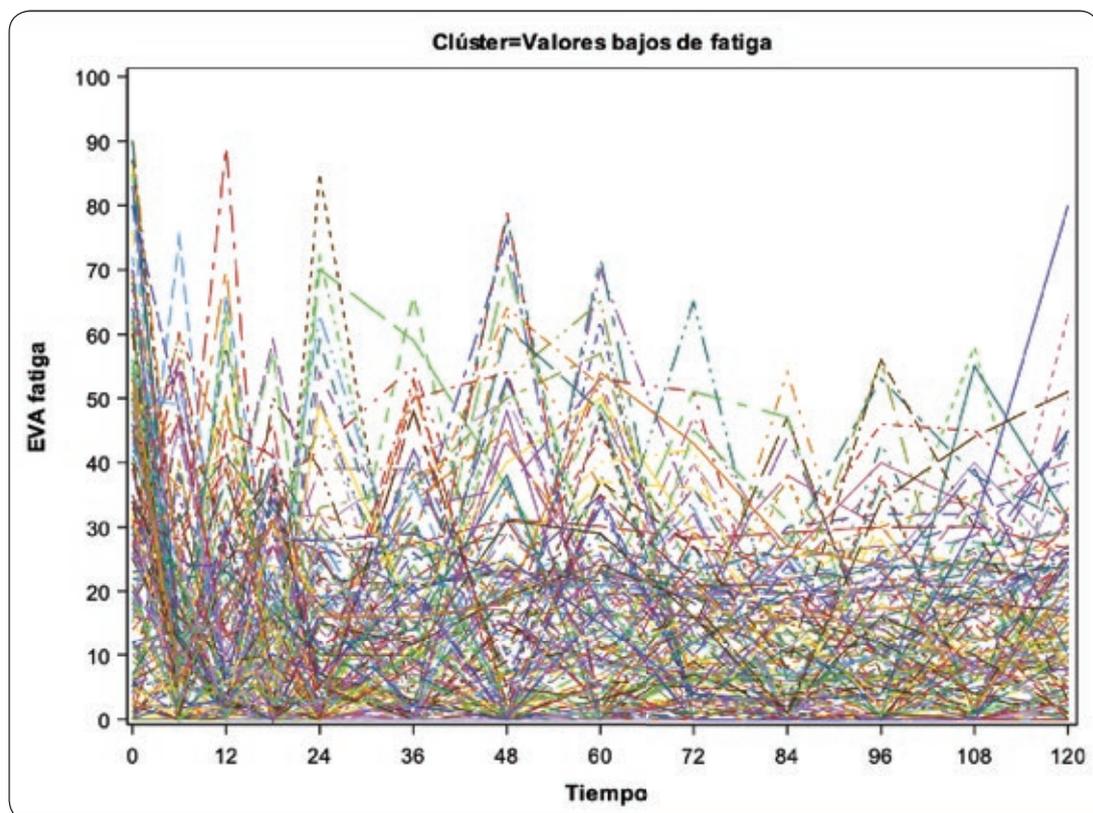
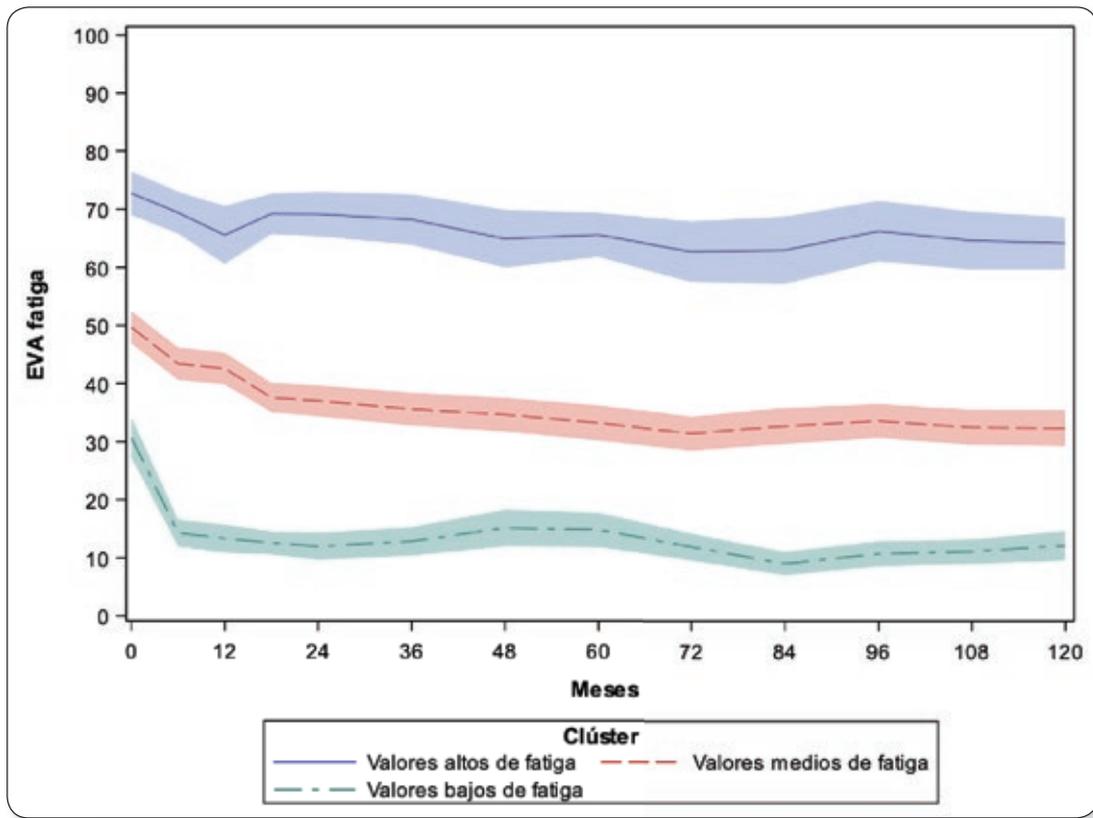


Figura 10. Trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento en pacientes con AR de inicio



5.2.2 Caracterización de las trayectorias de fatiga

A continuación se presenta el análisis bivariado en el momento de la inclusión en relación con cada trayectoria de fatiga. Se presenta la tabla de porcentajes y gráficos de barras para todas las variables cualitativas y tablas con la media de cada trayectoria para las variables cualitativas.

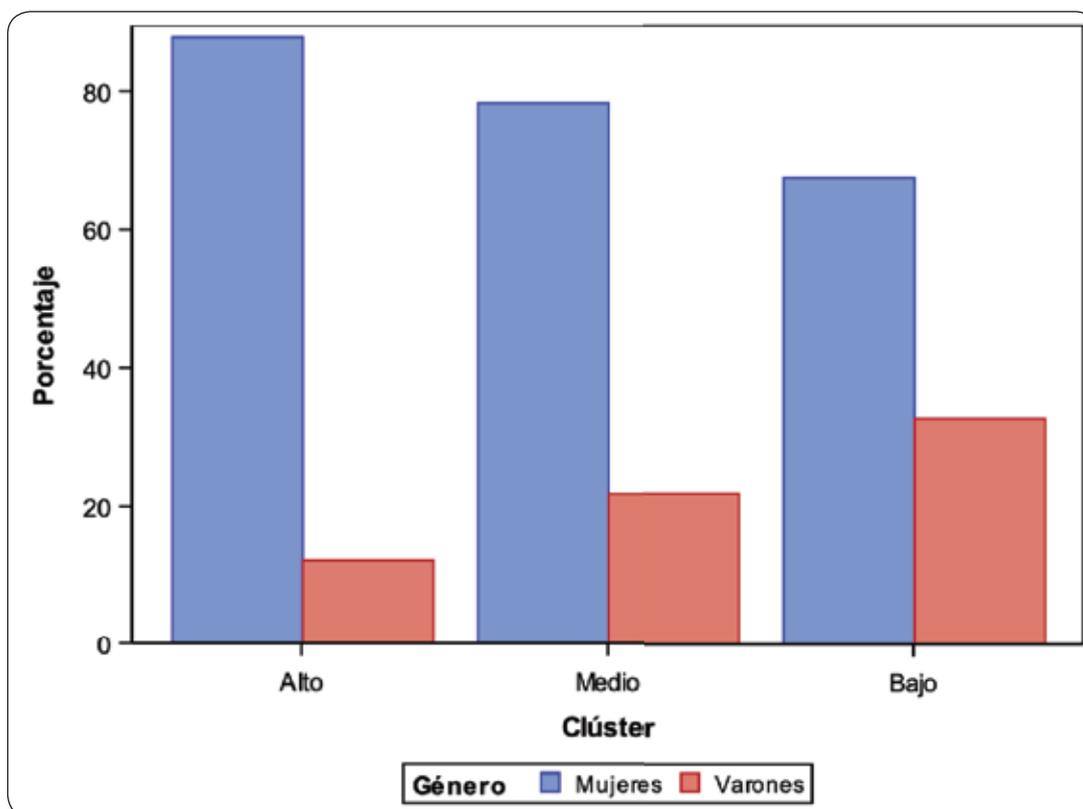
-Género: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el género. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo más presencia de mujeres mientras que en la trayectoria de valores bajos hubo más presencia de varones.

Tabla 12. Porcentaje de varones y mujeres, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Género			
	Mujeres		Varones	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	94	87,9	13	12,1
Valores medios de fatiga	245	78,3	68	21,7
Valores bajos de fatiga	120	67,4	58	32,6
Total	459	76,8	139	23,2

P-valor
<0,001

Figura 11. Porcentaje de varones y mujeres, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



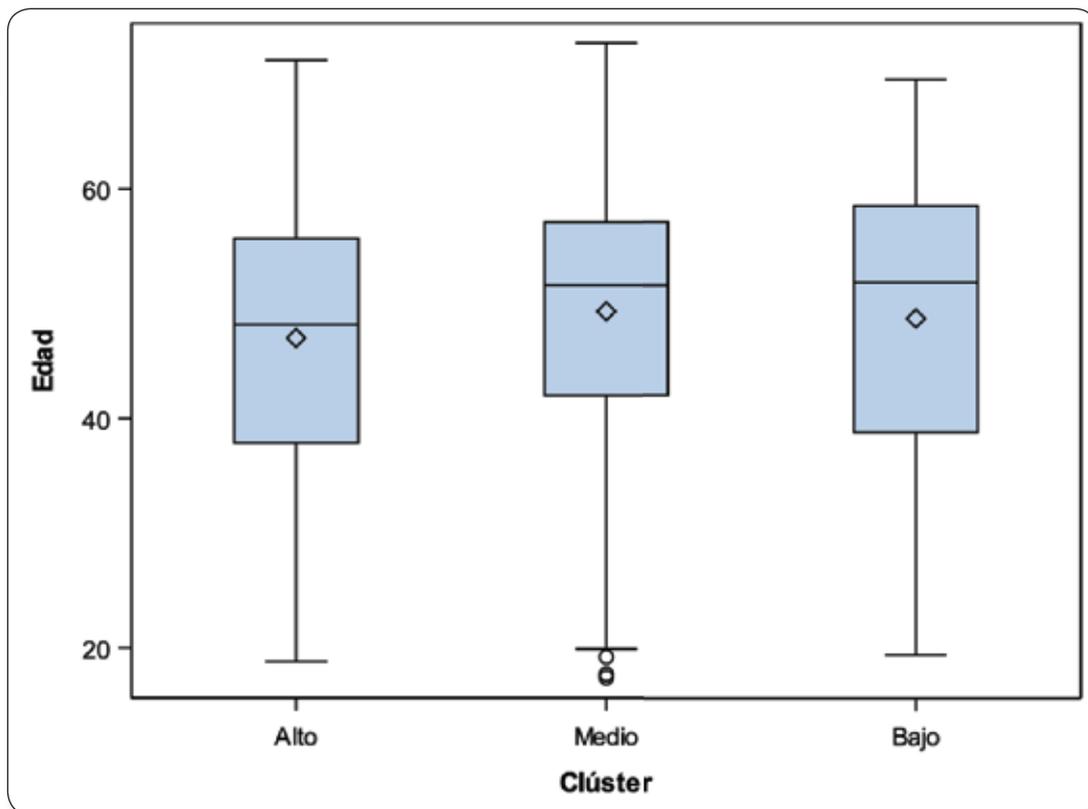
-Edad al inicio de la enfermedad: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la edad.

Tabla 13. Media de edad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Edad				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	107	47,02	12,16	18,80	71,20
Valores medios de fatiga	313	49,32	11,71	17,40	72,70
Valores bajos de fatiga	178	48,71	12,68	19,40	69,50

P-Valor
0,237

Figura 12. Media de edad, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



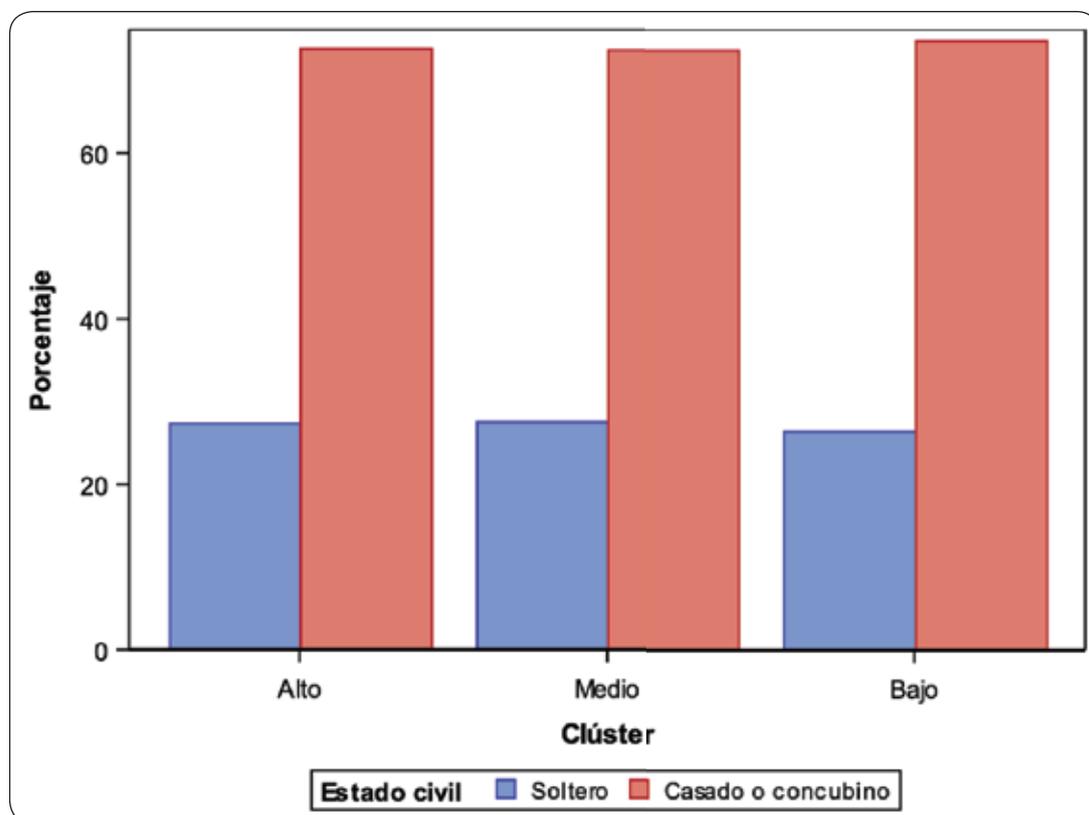
-**Estado civil:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estado civil.

Tabla 14. Porcentaje de solteros/casados o concubino, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Estado civil			
	Soltero		Casado o concubino	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	29	27,4	77	72,6
Valores medios de fatiga	86	27,6	226	72,4
Valores bajos de fatiga	47	26,4	131	73,6
Total	162	27,2	434	72,8

P-Valor
0,237

Figura 13. Porcentaje de solteros/casados o concubino, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



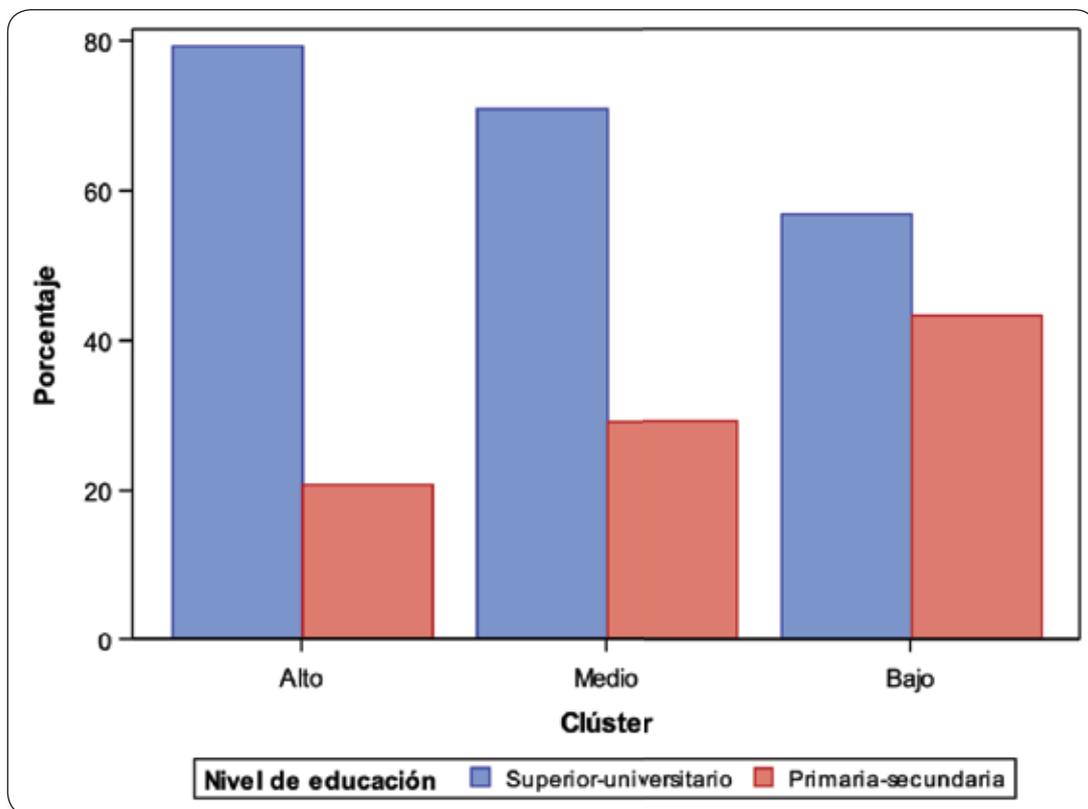
-Nivel de educación: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el nivel de educación. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo mayor presencia de pacientes con estudios superior o universitario mientras que en la trayectoria de valores bajos hubo mayor presencia de pacientes con niveles de estudios de primaria o secundaria.

Tabla 15. Porcentaje de pacientes con estudios superior-universitario o primaria-secundaria, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga.

Trayectoria	Nivel de educación			
	Superior-universitario		Primaria-secundaria	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	84	79,2	22	20,8
Valores medios de fatiga	221	70,8	91	29,2
Valores bajos de fatiga	101	56,7	77	43,3
Total	406	68,1	190	31,9

P-Valor
<0,001

Figura 14. Porcentaje de pacientes con estudios superior-universitario o primaria-secundaria, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



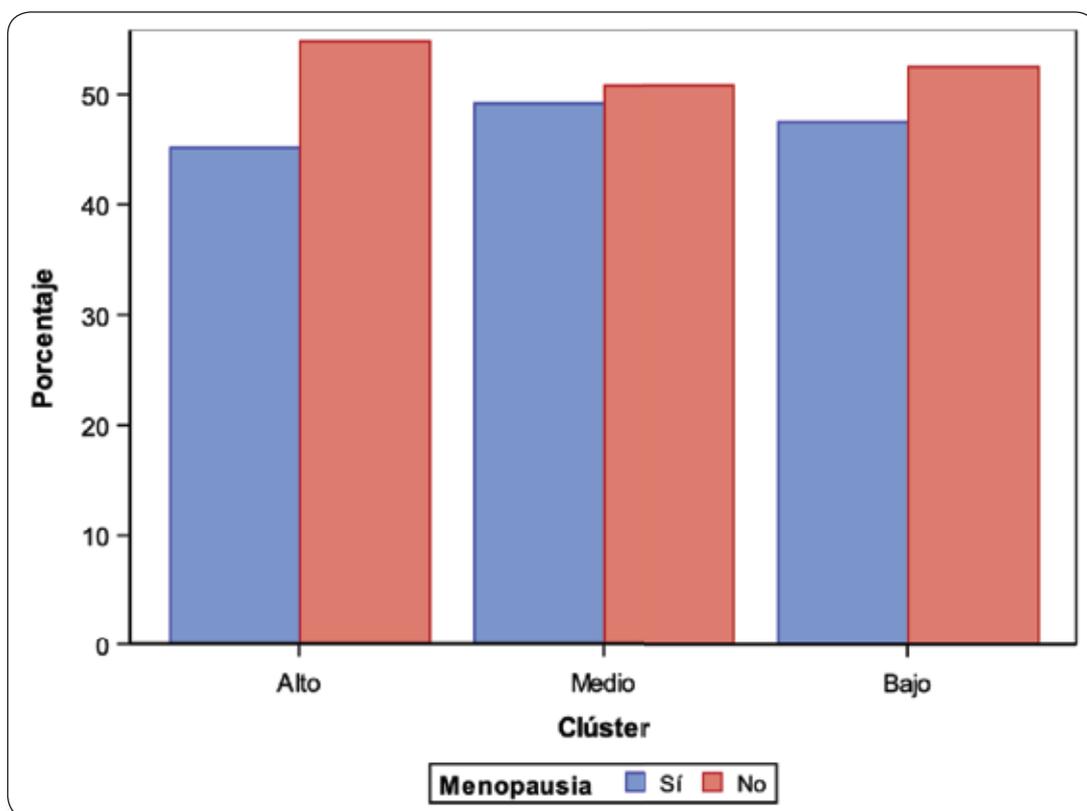
-Menopausia: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de menopausia.

Tabla 16. Porcentaje de pacientes mujeres con menopausia, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Menopausia			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	42	45,2	51	54,8
Valores medios de fatiga	120	49,2	124	50,8
Valores bajos de fatiga	57	47,5	63	52,5
Total	219	47,9	238	52,1

P-Valor
0,800

Figura 15. Porcentaje de pacientes mujeres con menopausia, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



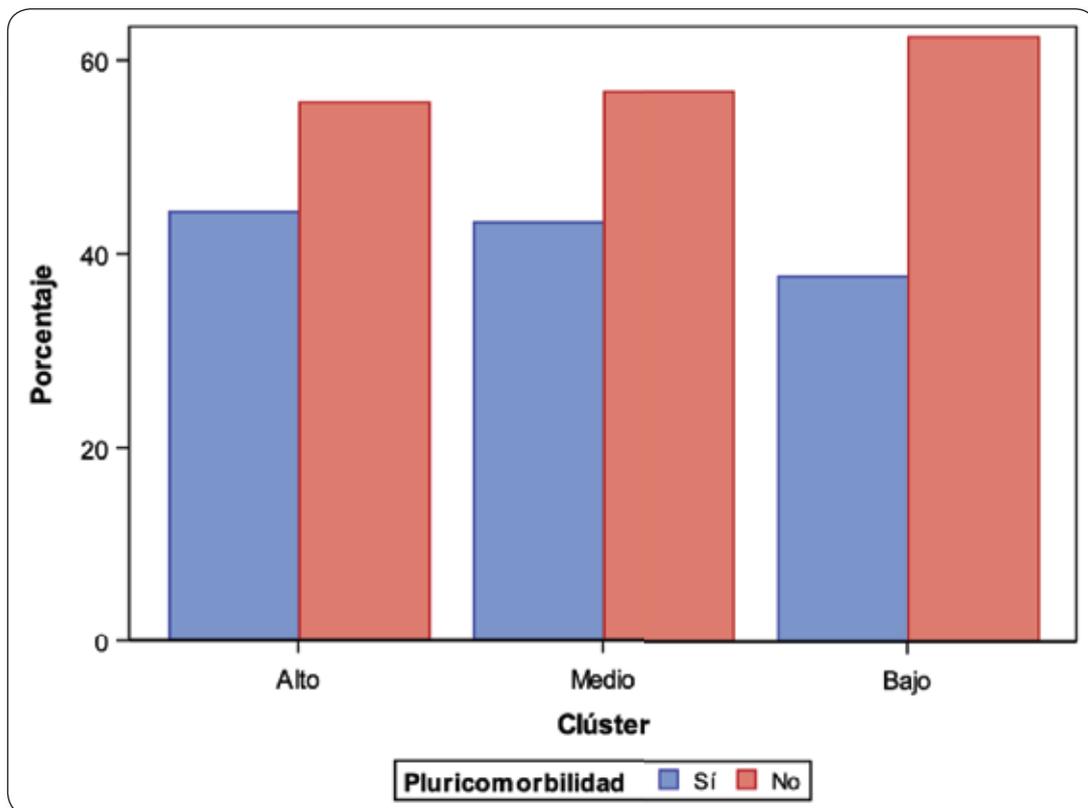
Pluricomorbilidad: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la pluricomorbilidad

Tabla 17. Porcentaje de pacientes con pluricomorbilidad, en el momento de la inclusión en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Pluricomorbilidad			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	47	44,3	59	55,7
Valores medios de fatiga	135	43,3	177	56,7
Valores bajos de fatiga	67	37,6	111	62,4
Total	249	41,8	347	58,2

P-Valor
0,402

Figura 16. Porcentaje de pacientes con pluricomorbilidad en el momento de la inclusión en cada trayectoria de fatiga



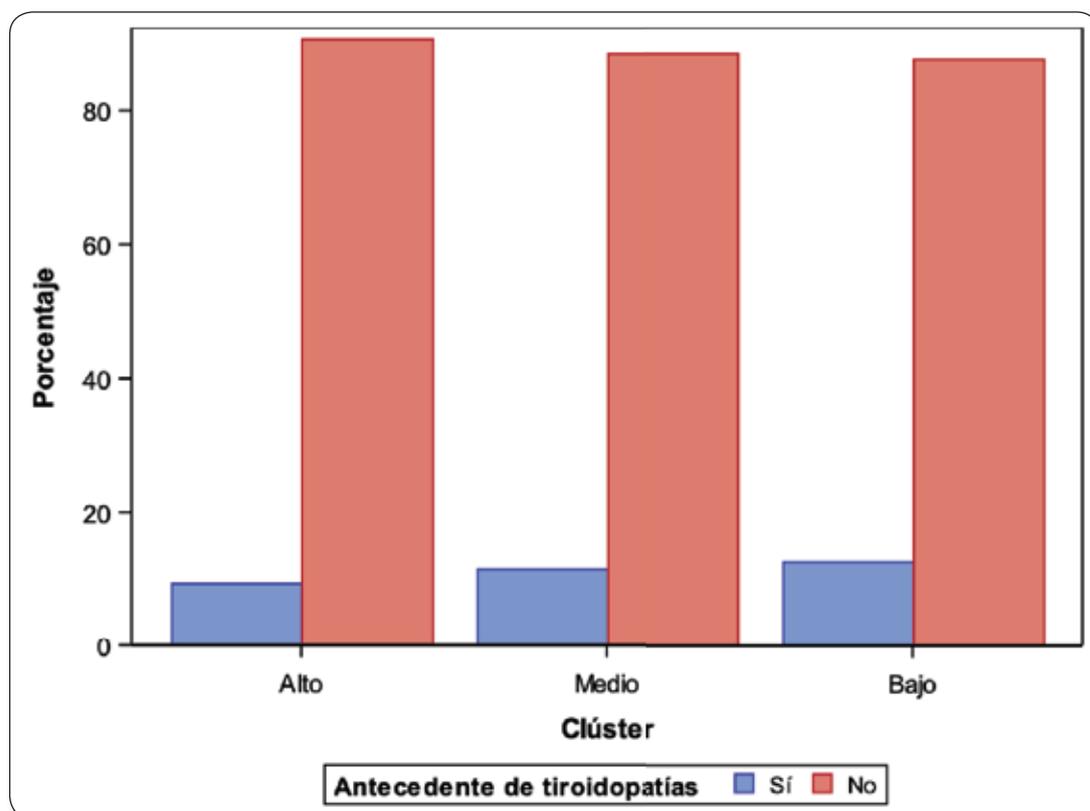
Antecedentes de tiroidopatías : No se observan diferencias estadísticamente significativas según los antecedentes de tiroidopatías.

Tabla 18. Porcentaje de pacientes con antecedente de tiroidopatías, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Antecedente de tiroidopatías			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	10	9,3	97	90,7
Valores medios de fatiga	36	11,5	277	88,5
Valores bajos de fatiga	22	12,4	156	87,6
Total	68	11,4	530	88,6

P-Valor
0,736

Figura 17. Porcentaje de pacientes con antecedente de tiroidopatías, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



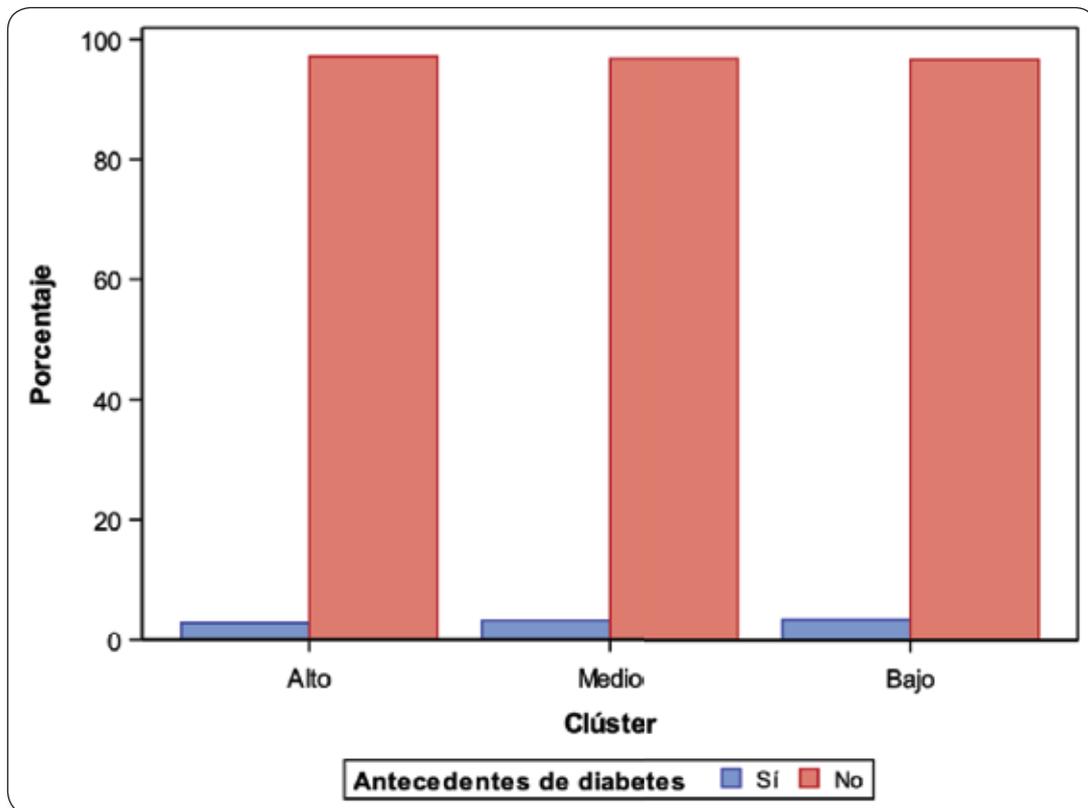
- **Antecedentes de diabetes:** No se observan diferencias estadísticamente significativas según los antecedentes de diabetes

Tabla 19. Porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Antecedentes de diabetes			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	3	2,8	103	97,2
Valores medios de fatiga	10	3,2	302	96,8
Valores bajos de fatiga	6	3,4	172	96,6
Total	19	3,2	577	96,8

P-Valor
0,969

Figura 18. Porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



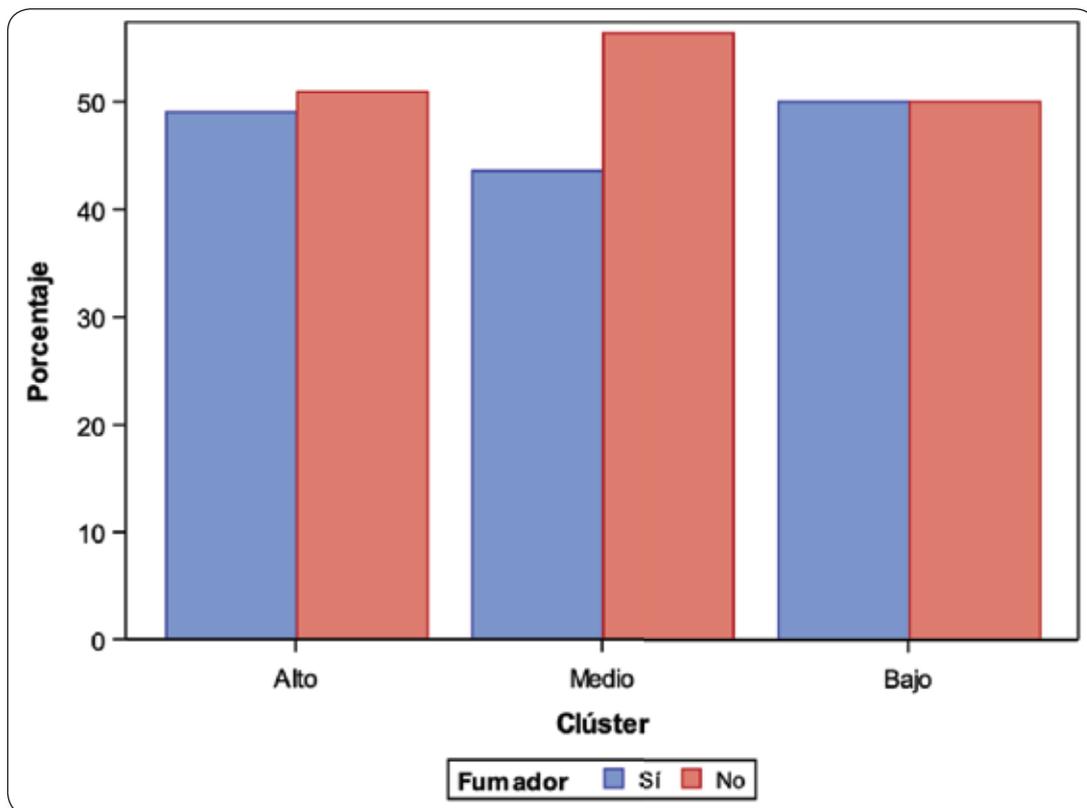
-Fumador activo: No se observan diferencias estadísticamente significativas según el hábito tabáquico.

Tabla 20. Porcentaje de pacientes fumadores, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Fumador			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	52	49,1	54	50,9
Valores medios de fatiga	136	43,6	176	56,4
Valores bajos de fatiga	89	50,0	89	50,0
Total	277	46,5	319	53,5

P-Valor
0,330

Figura 19. Porcentaje de pacientes fumadores, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



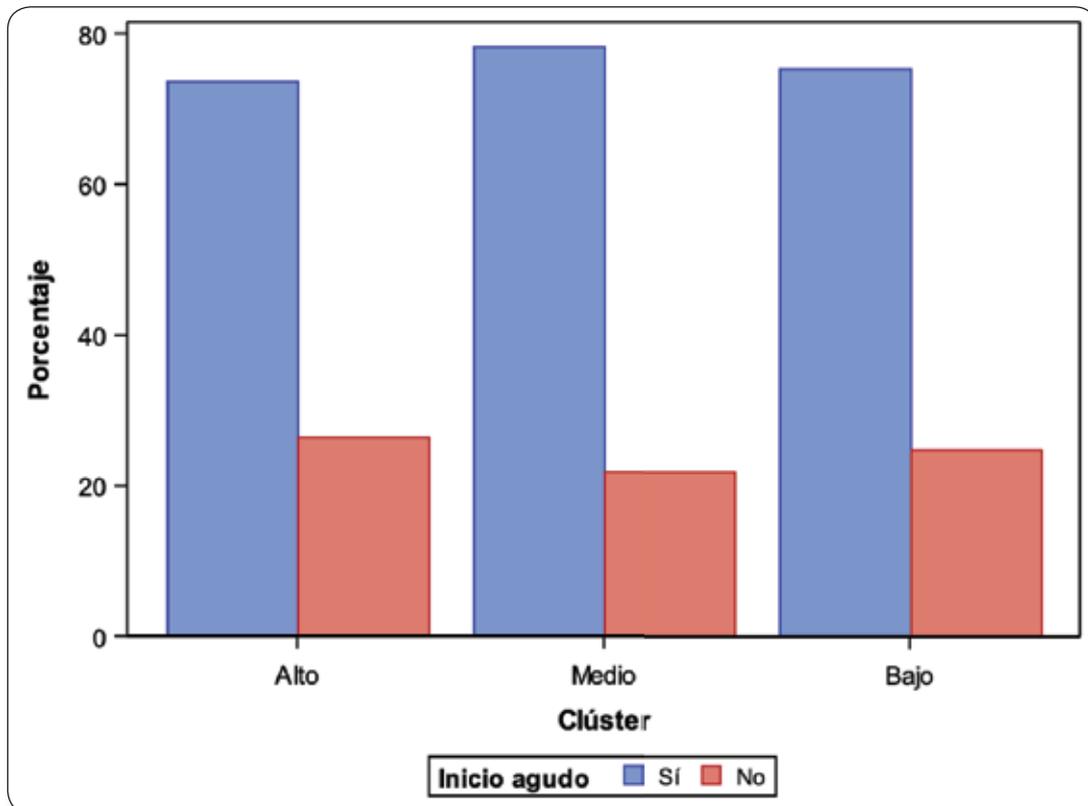
-Inicio agudo de la enfermedad: No se observan diferencias estadísticamente significativas según el inicio agudo de la AR.

Tabla 21. Porcentaje de pacientes con inicio agudo de la AR , en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Inicio agudo			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	78	73,6	28	26,4
Valores medios de fatiga	244	78,2	68	21,8
Valores bajos de fatiga	134	75,3	44	24,7
Total	456	76,5	140	23,5

P-Valor
0,562

Figura 20. Porcentaje de pacientes con inicio agudo de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



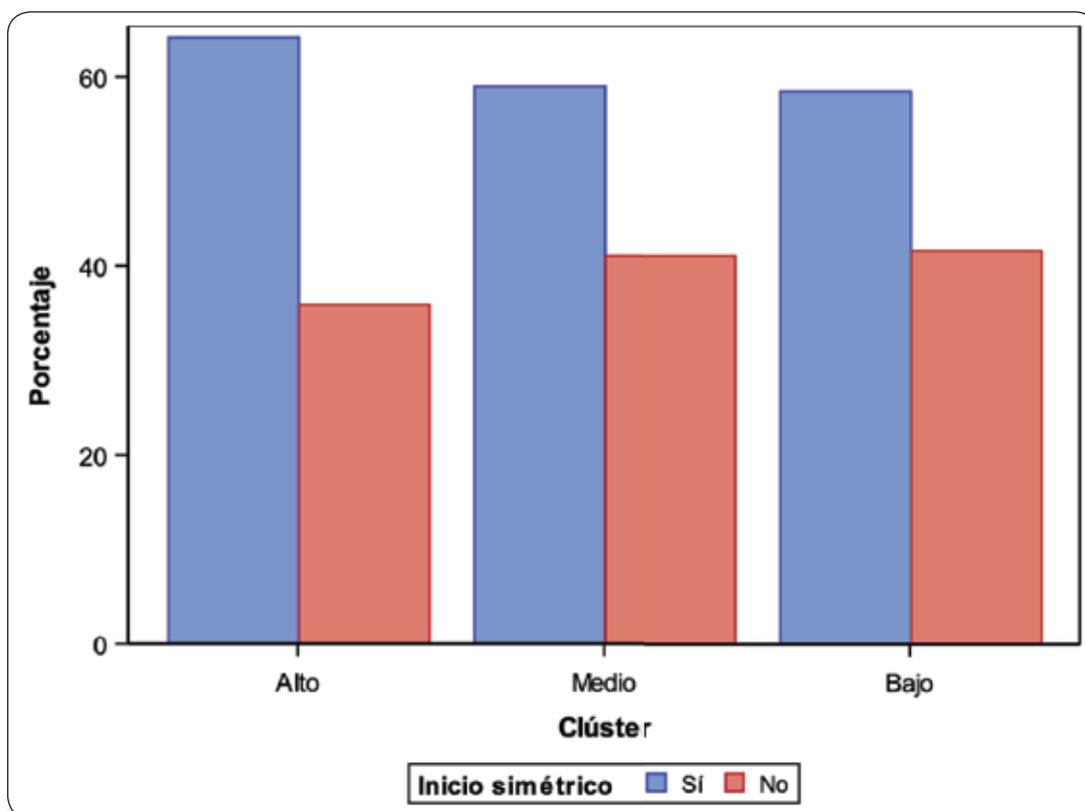
-Patrón articular simétrico al inicio de la enfermedad No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la simetría al inicio de la AR.

Tabla 22. Porcentaje de pacientes con patrón articular simétrico de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Patrón articular simétrico			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	68	64,2	38	35,8
Valores medios de fatiga	184	59,0	128	41,0
Valores bajos de fatiga	104	58,4	74	41,6
Total	356	59,7	240	40,3

P-Valor
0,588

Figura 21. Porcentaje de pacientes con patrón articular simétrico de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



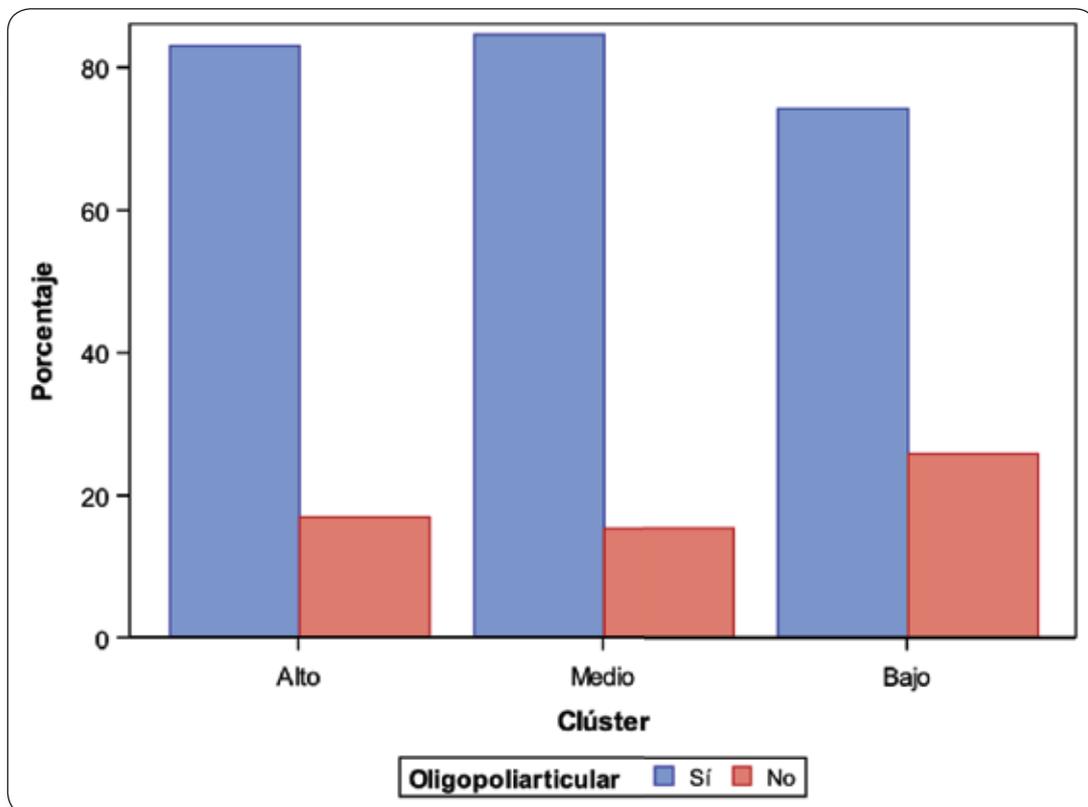
-Inicio oligo-poliarticular: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el inicio oligo o poliarticular de la AR. En la trayectoria de valores medios de fatiga hubo más presencia de pacientes con inicio oligo o poliarticular.

Tabla 23. Porcentaje de pacientes con inicio oligo o poliarticular de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Oligo-poliarticular			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	88	83,0	18	17,0
Valores medios de fatiga	264	84,6	48	15,4
Valores bajos de fatiga	132	74,2	46	25,8
Total	484	81,2	112	18,8

P-Valor
0,015

Figura 22. Porcentaje de pacientes con inicio oligo o poliarticular de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



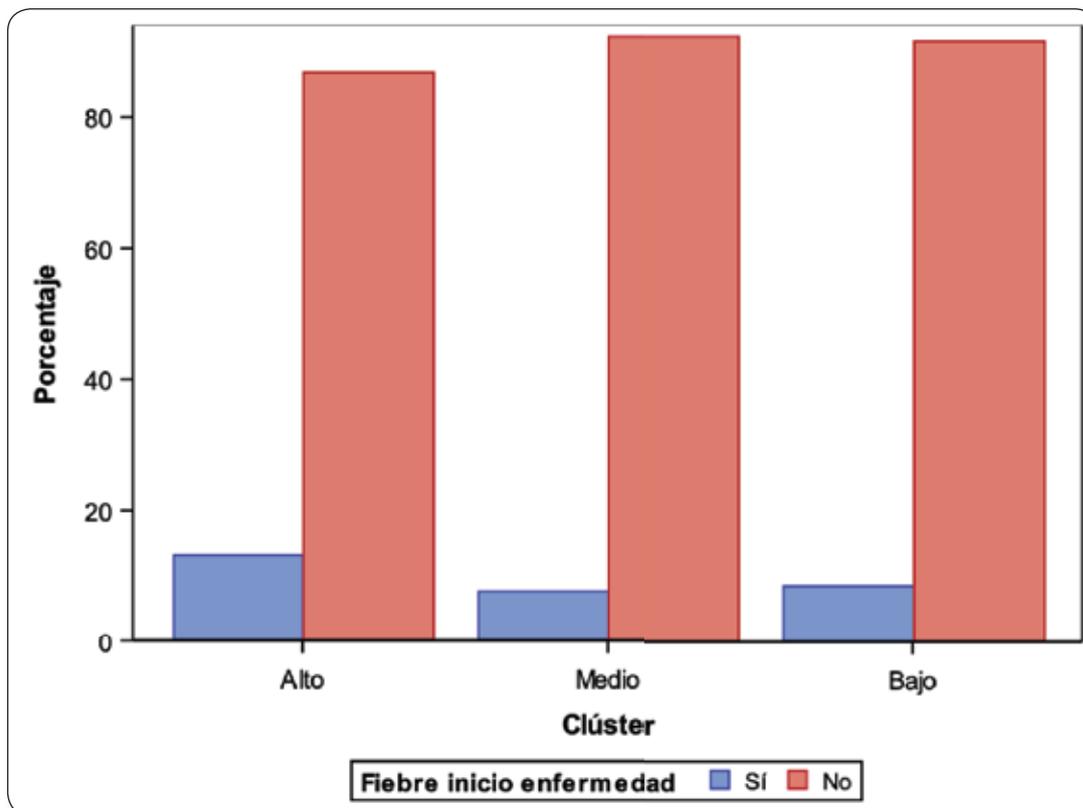
- **Fiebre al inicio de la enfermedad:** No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la fiebre al inicio de la AR.

Tabla 24. Porcentaje de pacientes con fiebre al inicio de la de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Fiebre inicio enfermedad			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	14	13,2	92	86,8
Valores medios de fatiga	24	7,7	288	92,3
Valores bajos de fatiga	15	8,4	163	91,6
Total	53	8,9	543	91,1

P-Valor
0,219

Figura 23. Porcentaje de pacientes con fiebre al inicio de la de la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



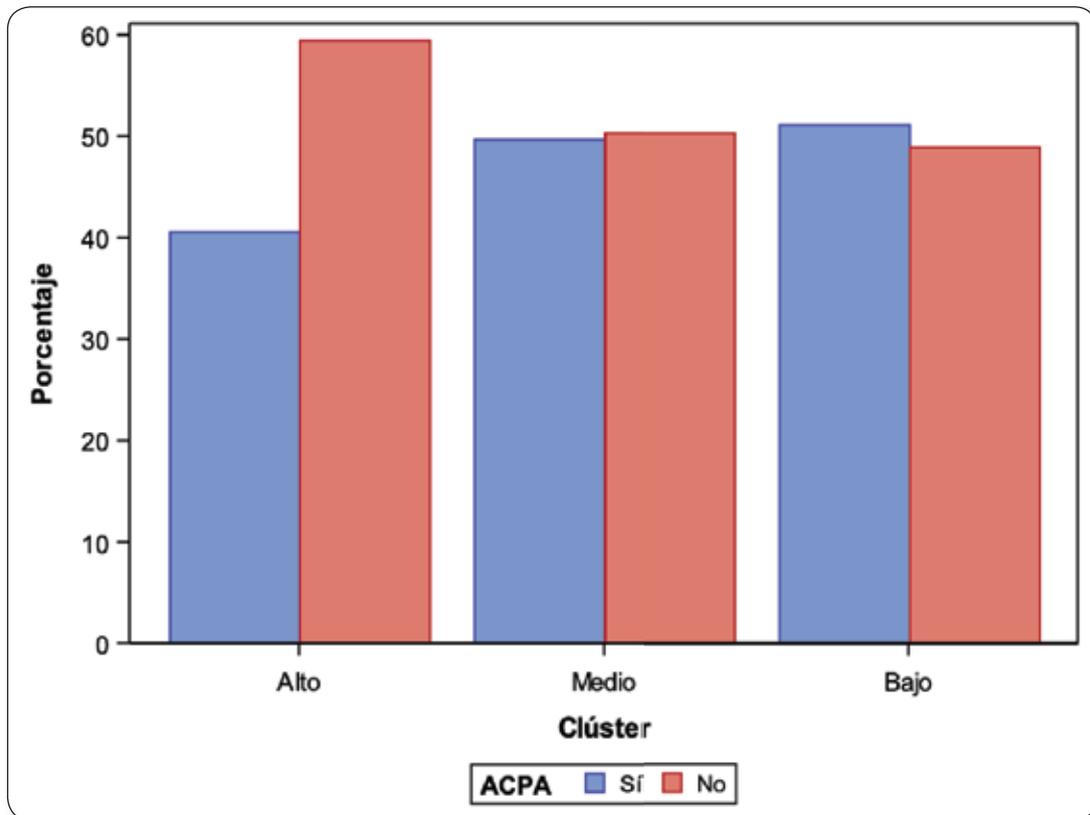
-ACPA: No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia o ausencia de ACPA.

Tabla 25. Porcentaje de pacientes con positividad de ACPA, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	ACPA			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	43	40,6	63	59,4
Valores medios de fatiga	155	49,7	157	50,3
Valores bajos de fatiga	91	51,1	87	48,9
Total	289	48,5	307	51,5

P-Valor
0,189

Figura 24. Porcentaje de pacientes con positividad de ACPA, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



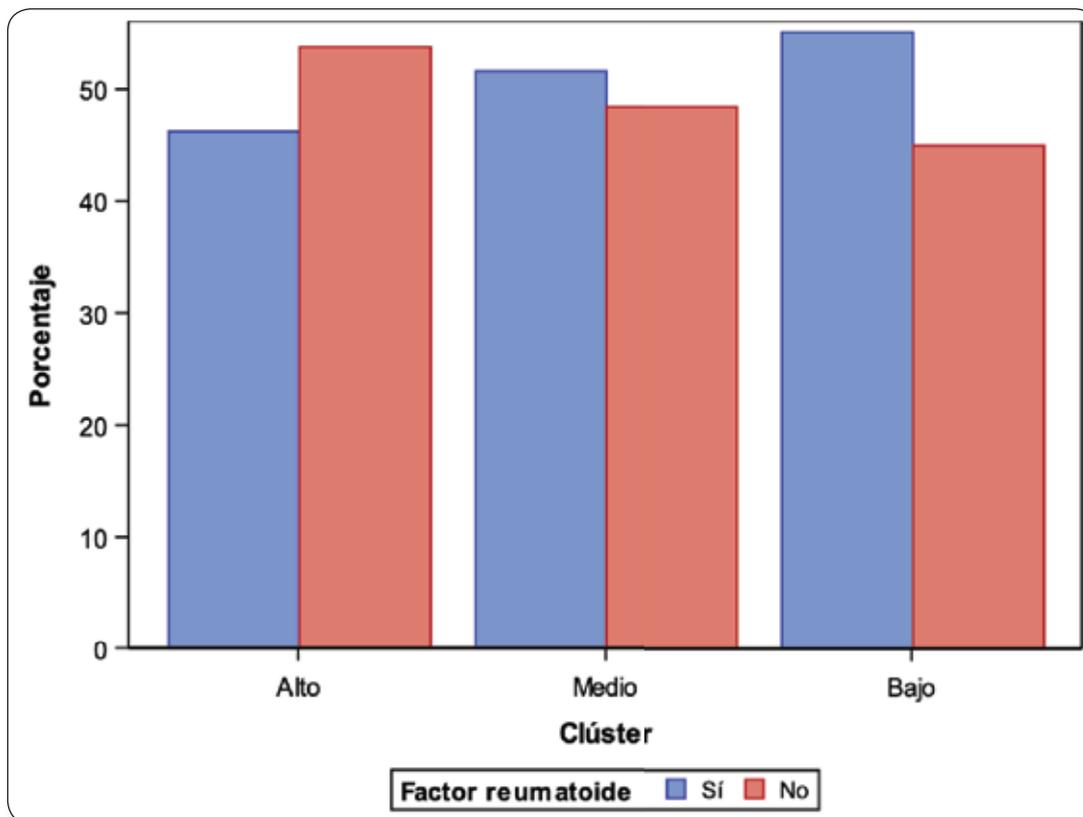
-FR: No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia o ausencia de FR.

Tabla 26. Porcentaje de pacientes con positividad de FR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Factor reumatoide			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	49	46,2	57	53,8
Valores medios de fatiga	161	51,6	151	48,4
Valores bajos de fatiga	98	55,1	80	44,9
Total	308	51,7	288	48,3

P-Valor
0,354

Figura 25. Porcentaje de pacientes con positividad de FR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



-Hemoglobina: No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de hemoglobina.

Tabla 27. Media de hemoglobina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Hemoglobina				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	107	13,05	1,30	9,60	15,70
Valores medios de fatiga	313	12,90	1,33	8,60	16,42
Valores bajos de fatiga	177	12,86	1,20	9,40	16,00

P-Valor
0,473

-PCR: No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de PCR.

Tabla 28. Media de PCR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Proteína C reactiva				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	105	21,13	32,58	0	172
Valores medios de fatiga	310	22,44	36,69	0	354
Valores bajos de fatiga	173	26,93	35,63	0	169

P-Valor
0,312

-VSG: No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de VSG.

Tabla 29. Media de VSG, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Velocidad de sedimentación globular				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	106	28,45	22,96	1	103
Valores medios de fatiga	309	30,08	25,45	2	129
Valores bajos de fatiga	175	31,68	25,51	0	123

P-Valor
0,568

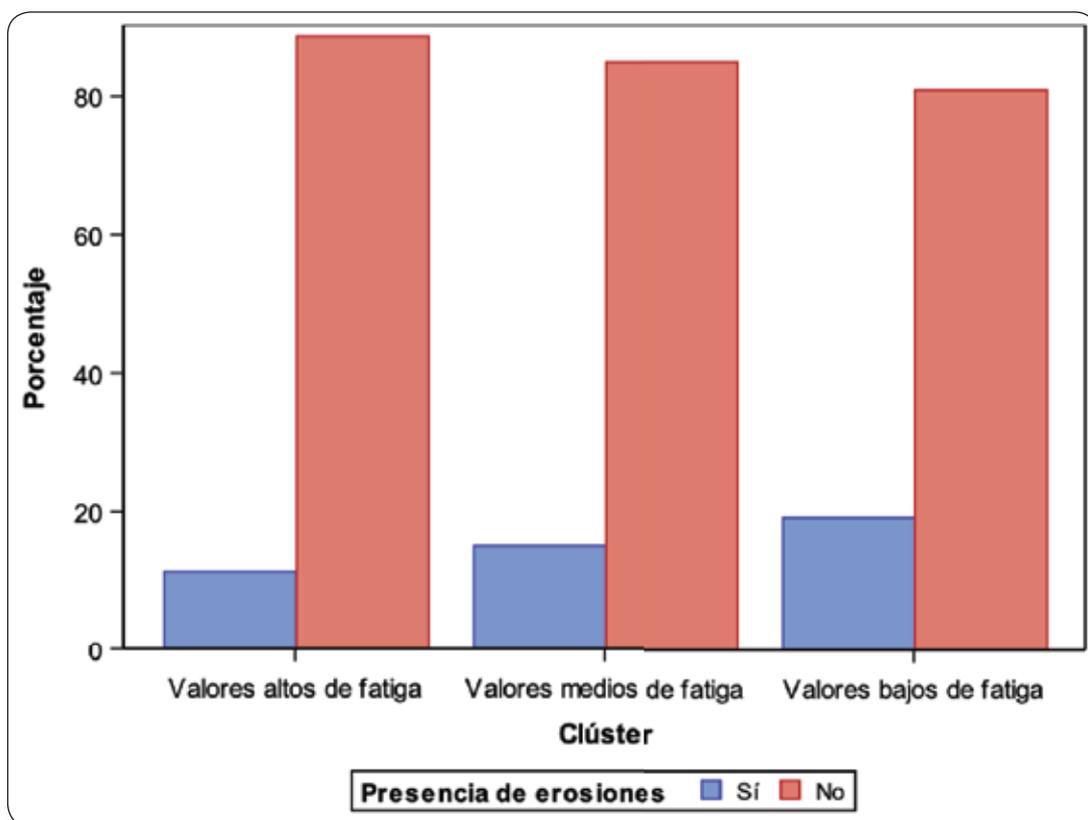
- **Presencia de erosiones:** No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de presencia de erosiones.

Tabla 30. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de erosiones, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Presencia de erosiones			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	12	11,3	94	88,7
Valores medios de fatiga	47	15,1	265	84,9
Valores bajos de fatiga	34	19,1	144	80,9
Total	93	15,6	503	84,4

P-Valor
0,202

Figura 26. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de erosiones, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



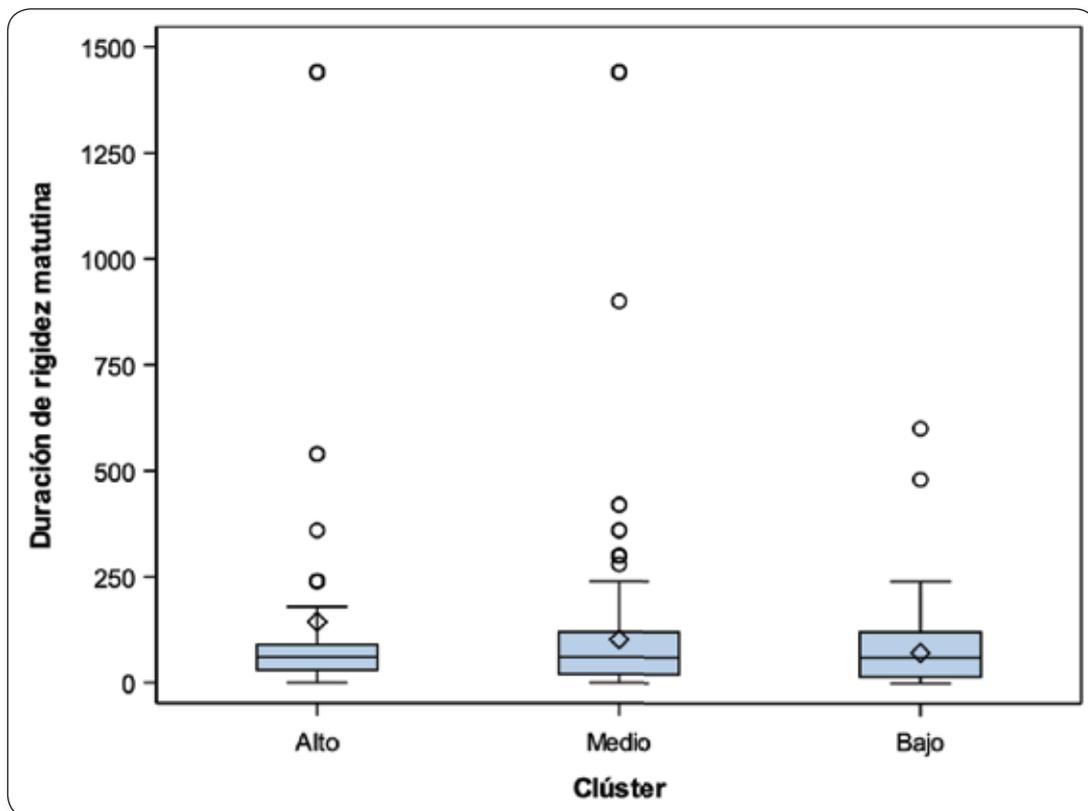
-Duración de la rigidez matutina: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según en la media de la duración de la rigidez matutina, En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo más una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubieron bajos valores de duración de rigidez matutina.

Tabla 31. Media de duración de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Duración de rigidez matutina				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	107	144,39	303,05	0	1440
Valores medios de fatiga	313	102,16	193,72	0	1440
Valores bajos de fatiga	178	71,42	78,14	0	600

P-Valor
0,009

Figura 27. Media de duración de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



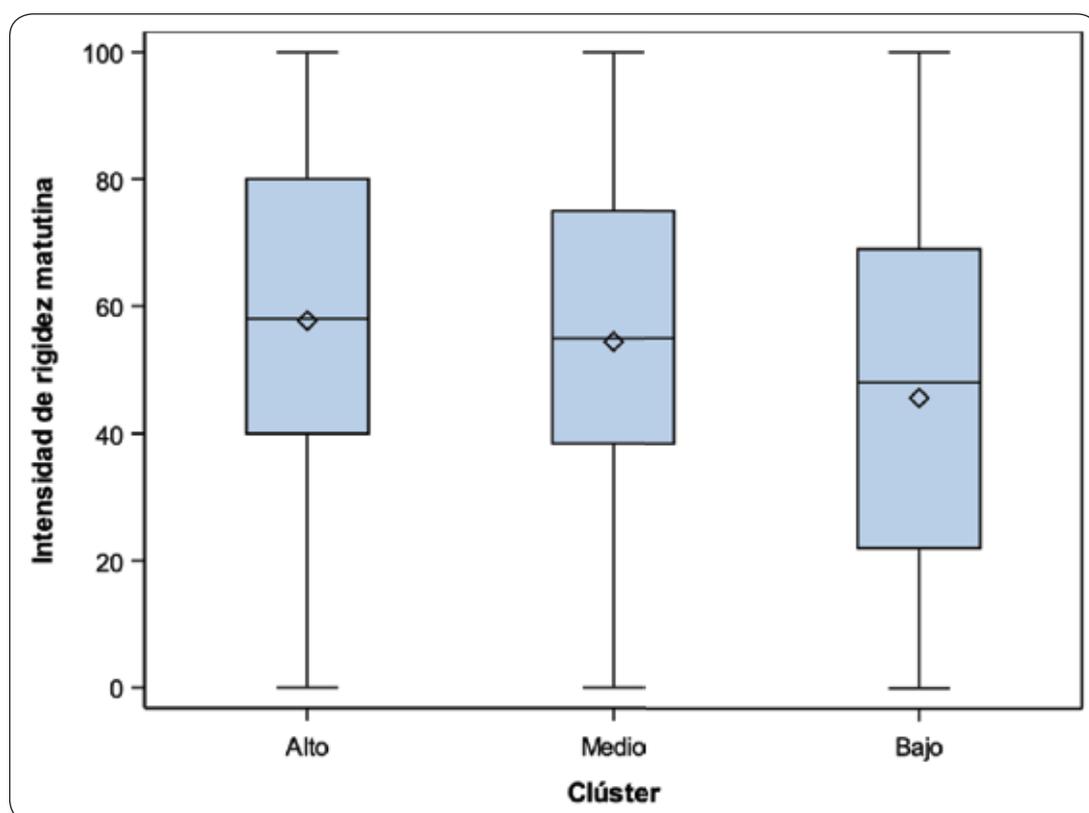
-Intensidad de la rigidez matutina: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según en la media de la intensidad de la rigidez matutina. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo más una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubieron valores más bajos de intensidad de rigidez matutina.

Tabla 32. Media de intensidad de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Intensidad de rigidez matutina				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	107	57,72	26,79	0	100
Valores medios de fatiga	312	54,47	24,88	0	100
Valores bajos de fatiga	177	45,59	28,03	0	100

P-Valor
<0,001

Figura 28. Media de intensidad de rigidez matutina, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



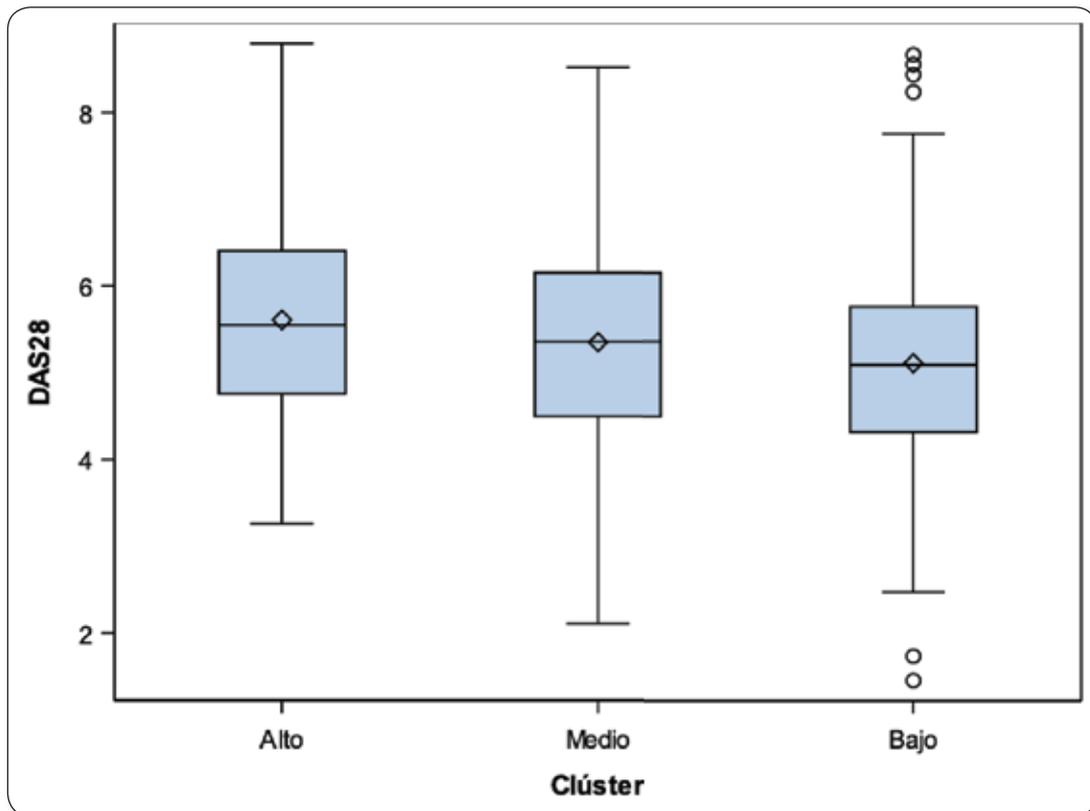
-DAS 28: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media en el DAS28. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo más una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo valores más bajos de DAS28.

Tabla 33. Media de DAS28, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	DAS28				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	106	5,61	1,16	3,26	8,80
Valores medios de fatiga	308	5,35	1,20	2,11	8,52
Valores bajos de fatiga	173	5,11	1,32	1,45	8,66

P-Valor
0,004

Figura 29. Media de DAS28, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



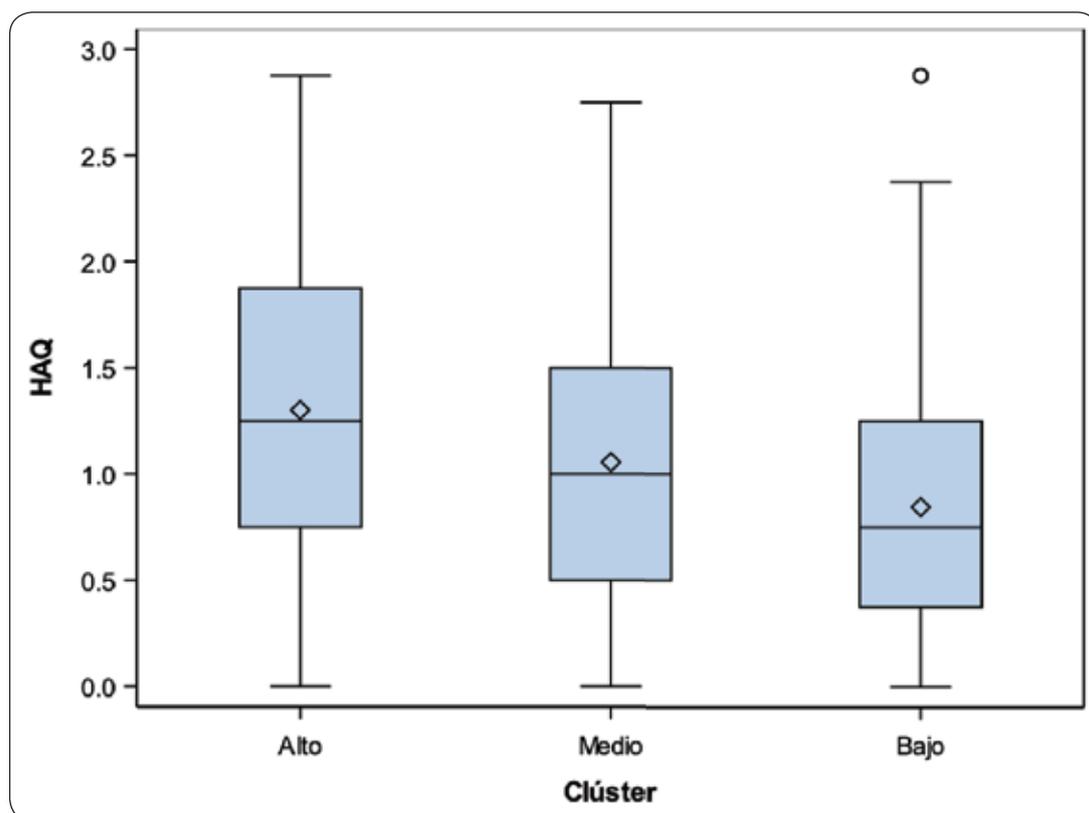
-HAQ: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de los valores de HAQ. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo más una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo valores más bajos de HAQ.

Tabla 34. Media de HAQ, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	HAQ				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	107	1,30	0,75	0	2,88
Valores medios de fatiga	313	1,06	0,67	0	2,75
Valores bajos de fatiga	178	0,85	0,63	0	2,88

P-Valor
<0,001

Figura 30. Media de HAQ, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



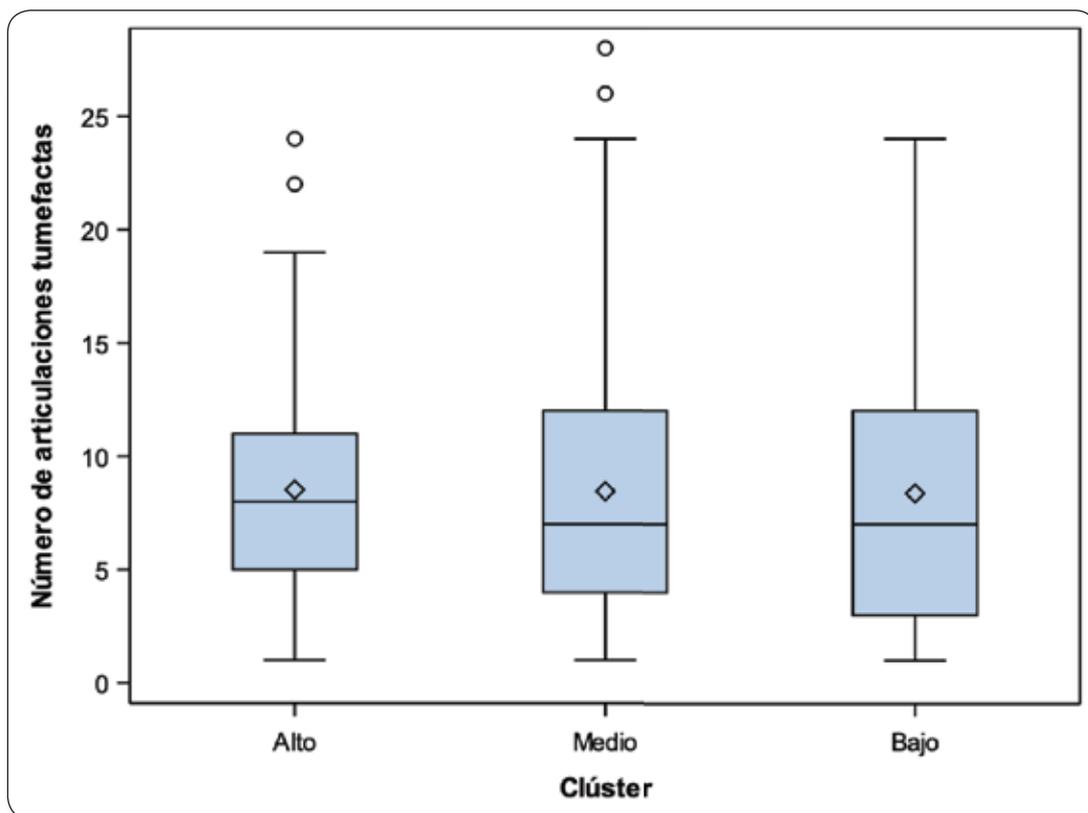
-**Número de articulaciones tumefactas:** No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de articulaciones tumefactas.

Tabla 35. Media de NAT, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Número de articulaciones tumefactas				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	57	8,53	5,22	1	24
Valores medios de fatiga	150	8,46	5,89	1	28
Valores bajos de fatiga	83	8,37	5,79	1	28

P-Valor
0,987

Figura 31. Media de NAT, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



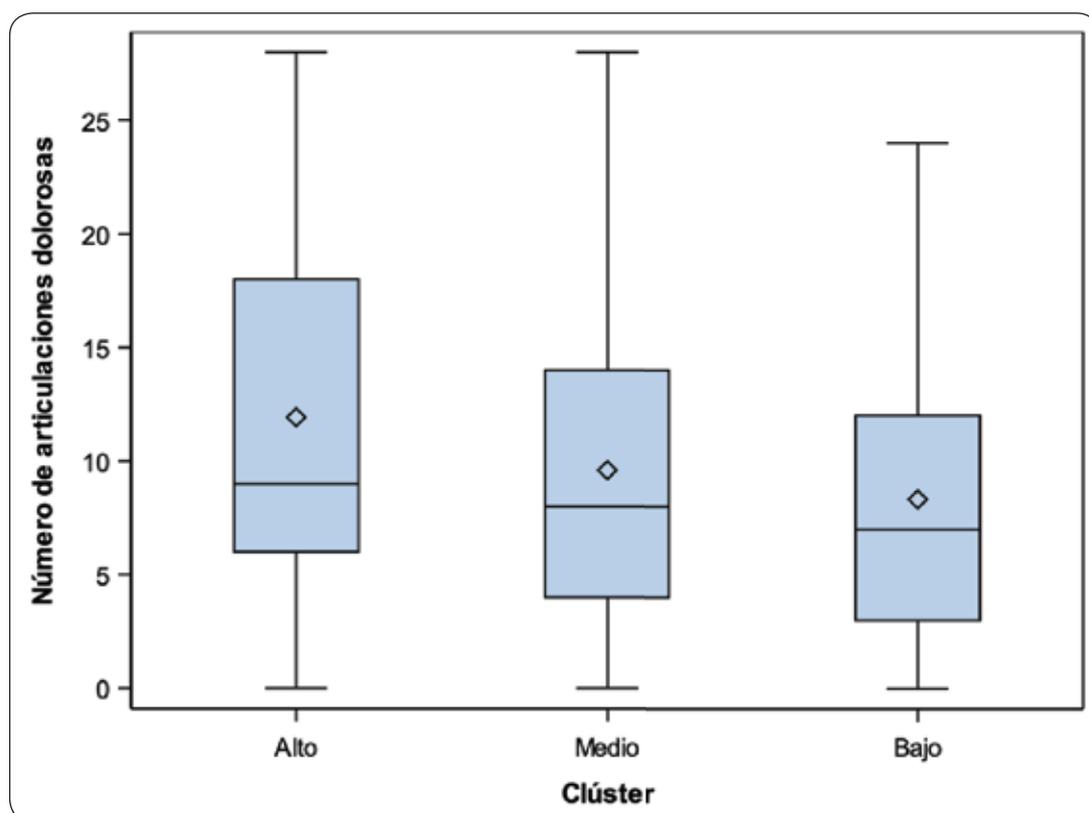
-Número de articulaciones dolorosas: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de articulaciones dolorosas. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo medias más bajas de articulaciones dolorosas.

Tabla 36. Media de NAD, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Número de articulaciones dolorosas				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	57	11,93	8,04	0	28
Valores medios de fatiga	150	9,60	7,20	0	28
Valores bajos de fatiga	83	8,33	6,85	0	24

P-Valor
0,016

Figura 32. Media de NAD, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



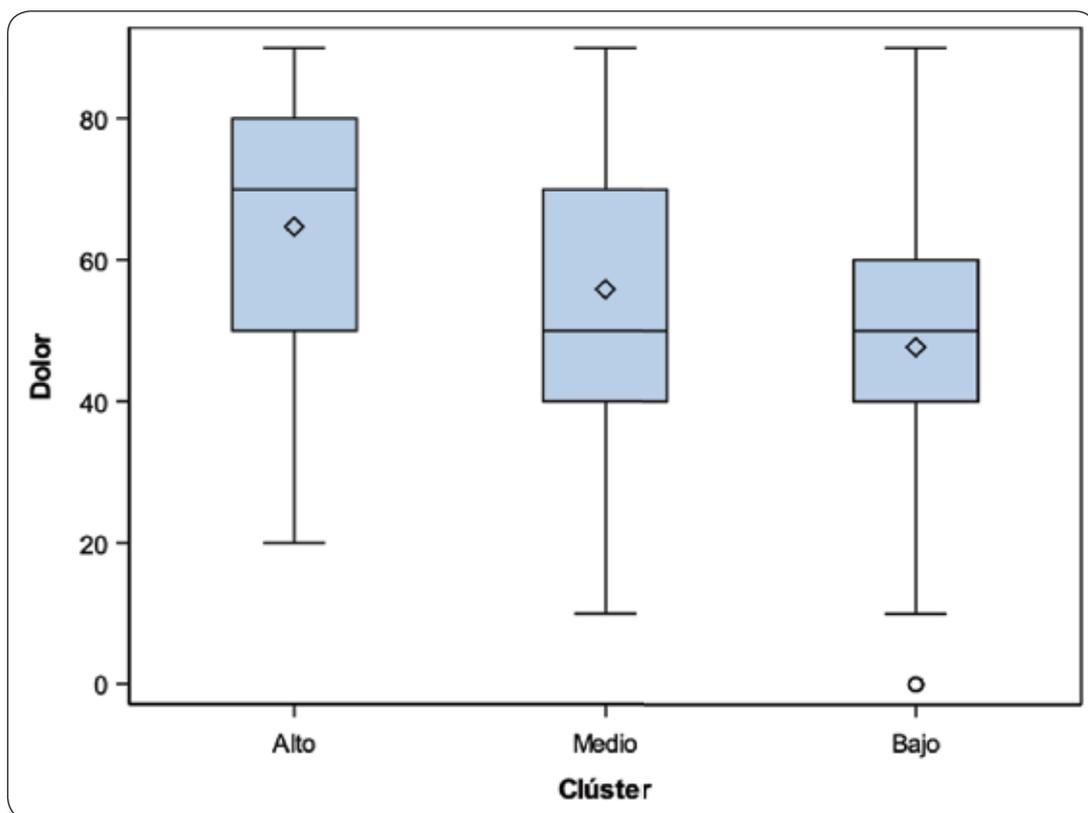
-Dolor: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media en el dolor. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una media más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo medias más bajas en la puntuación de la escala del dolor del cuestionario SF36 (reformulado para tener cifras más altas a más dolor y más bajas a menos dolor).

Tabla 37. Media de dolor, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Dolor				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	106	64,72	18,98	20	90
Valores medios de fatiga	312	55,87	18,28	10	90
Valores bajos de fatiga	178	47,70	18,95	0	90-

P-Valor
<0,001

Figura 33. Media de dolor, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



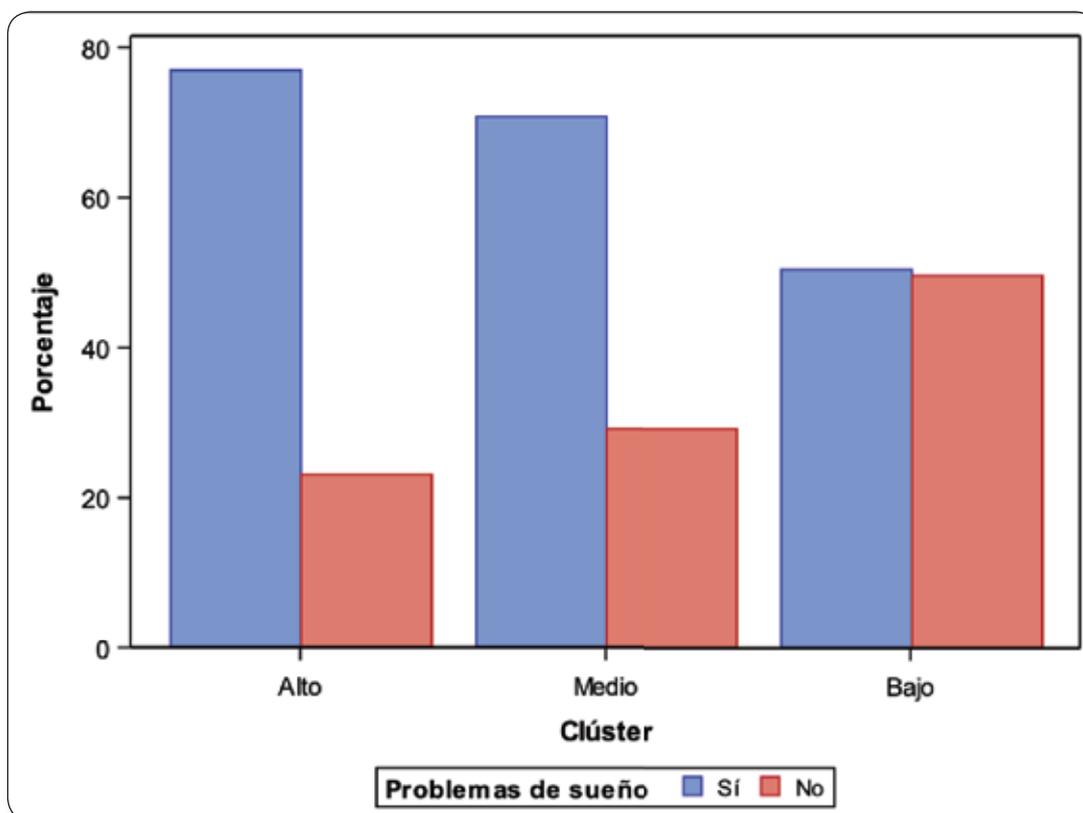
-Alteraciones de sueño: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de alteraciones de sueño. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una frecuencia más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo frecuencias más bajas de alteraciones de sueño.

Tabla 38. Porcentaje de pacientes con ausencia o presencia de alteraciones de sueño, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Alteraciones de sueño			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	60	76,9	18	23,1
Valores medios de fatiga	155	70,8	64	29,2
Valores bajos de fatiga	59	50,4	58	49,6
Total	274	66,2	140	33,8

P-Valor
<0,001

Figura 34. Porcentaje de pacientes con alteraciones de sueño, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



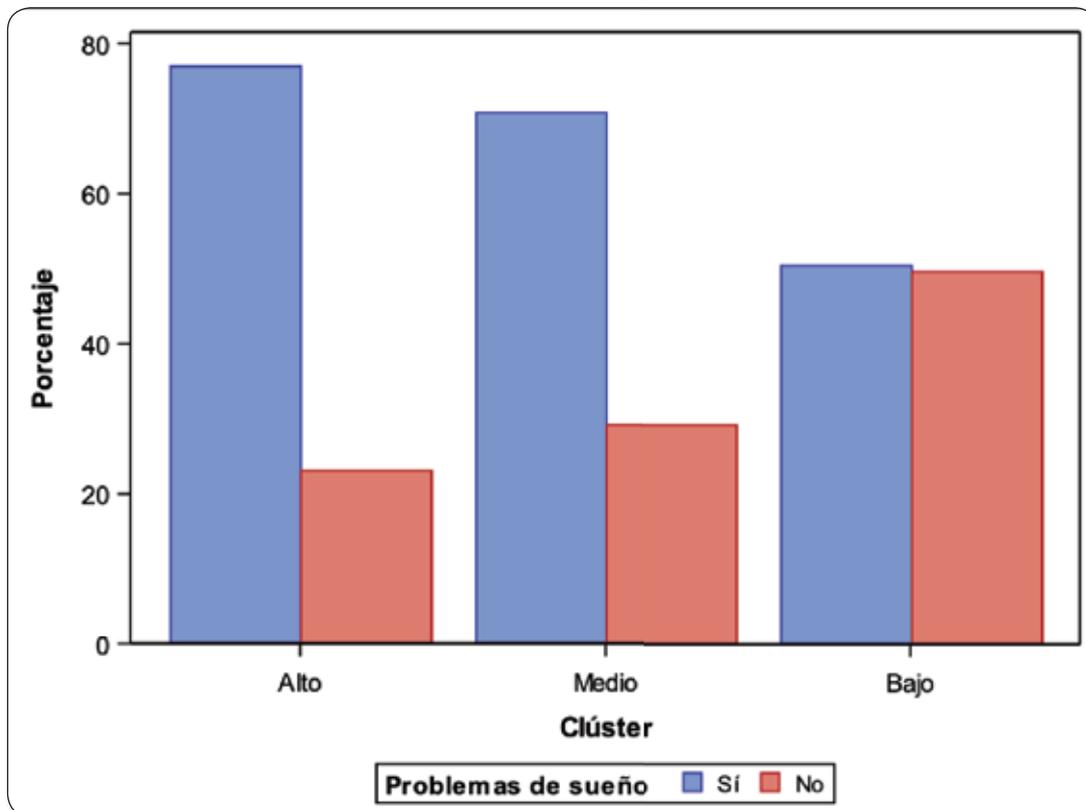
-Cuestionario MHI-5 (Distrés psicológico): Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor en el cuestionario MHI-5. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una media más baja de valores (mayor probabilidad de distrés psicológico) mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo valores más altos en el cuestionario MHI-5 (menor probabilidad de distrés psicológico).

Tabla 39. Media en el cuestionario MHI-5, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Cuestionario MHI-5				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	106	41,92	19,51	0	84
Valores medios de fatiga	311	51,79	19,14	0	96
Valores bajos de fatiga	178	60,49	17,87	20	100

P-Valor
<0,001

Figura 35. Media en el cuestionario MHI-5, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



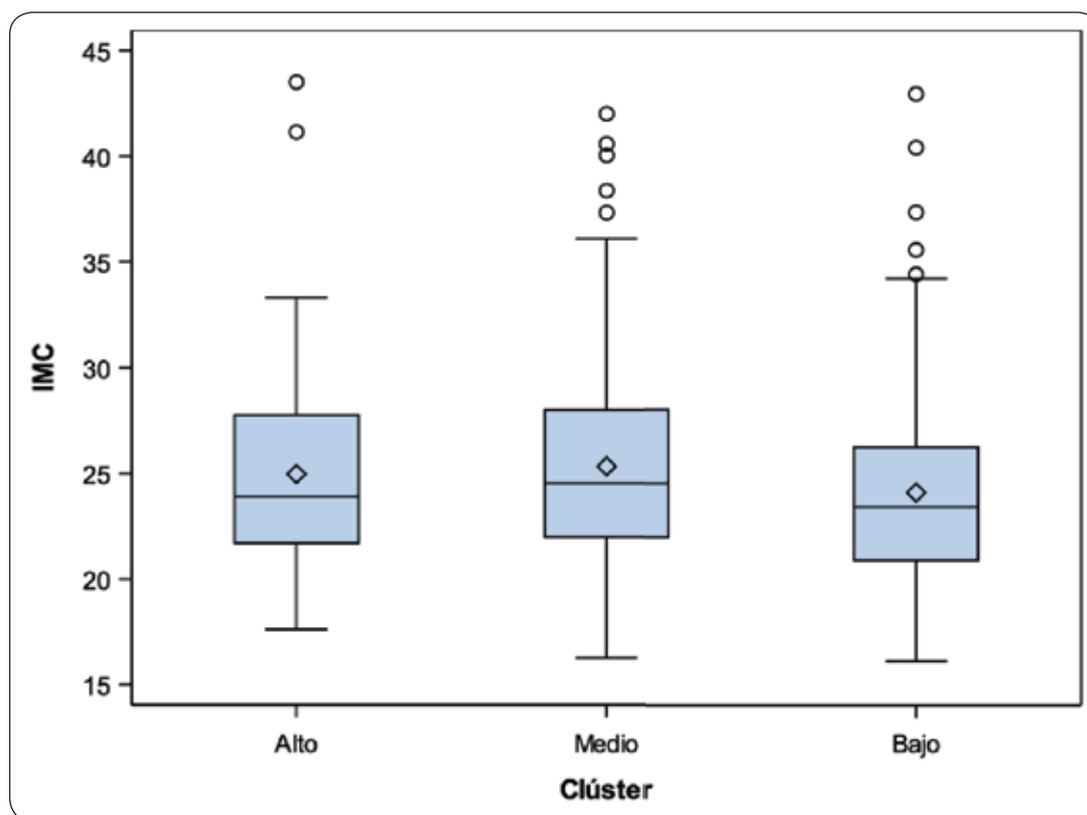
-**Índice de masa corporal:** Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC. En la trayectoria de valores medios de fatiga hubo una media elevada.

Tabla 40. Media de IMC, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	IMC				
	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Valores altos de fatiga	106	24,97	4,54	17,63	43,50
Valores medios de fatiga	309	25,33	4,52	16,26	42,00
Valores bajos de fatiga	177	24,10	4,38	16,14	42,94

P-Valor
0,015

Figura 36. Media de IMC, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



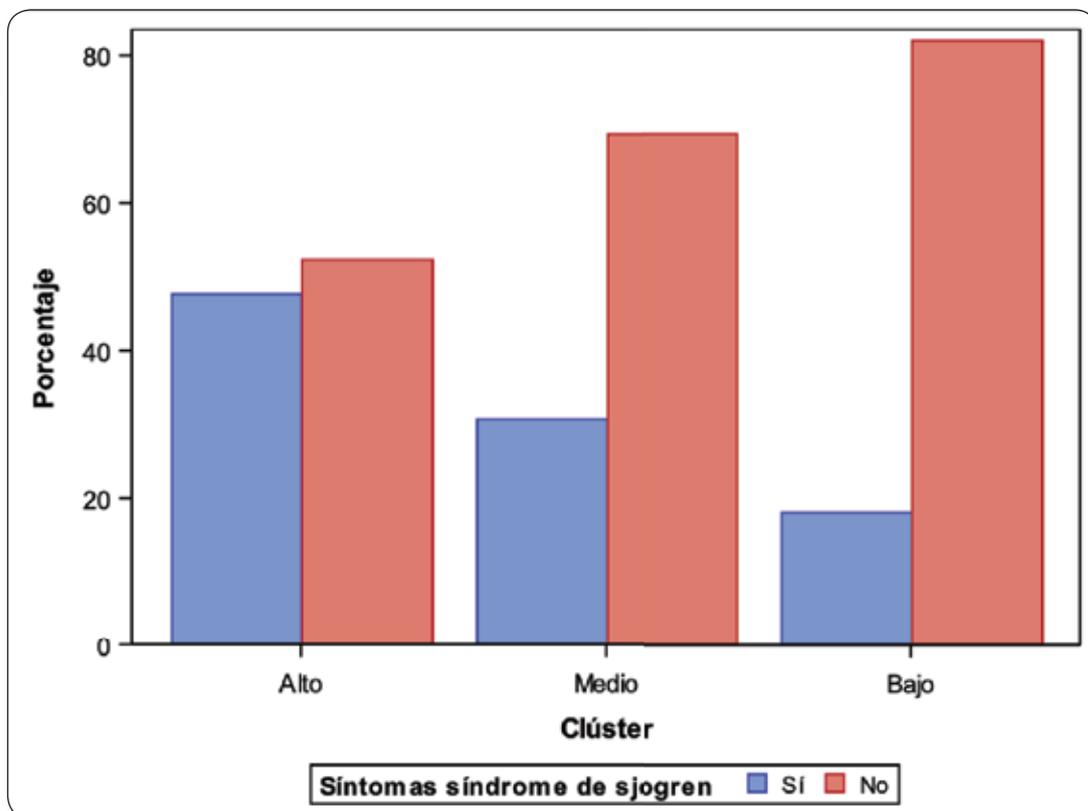
-Síntomas de síndrome seco: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de síntomas de síndrome seco. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una frecuencia más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo frecuencias más bajas de pacientes con síntomas de síndrome seco.

Tabla 41. Porcentaje de presencia o ausencia de síntomas de síndrome seco, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Síntomas síndrome de seco			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	51	47,7	56	52,3
Valores medios de fatiga	96	30,7	217	69,3
Valores bajos de fatiga	32	18,0	146	82,0
Total	179	29,9	419	70,1

P-Valor
<0,001

Figura 37. Porcentaje de pacientes con síntomas de síndrome seco, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



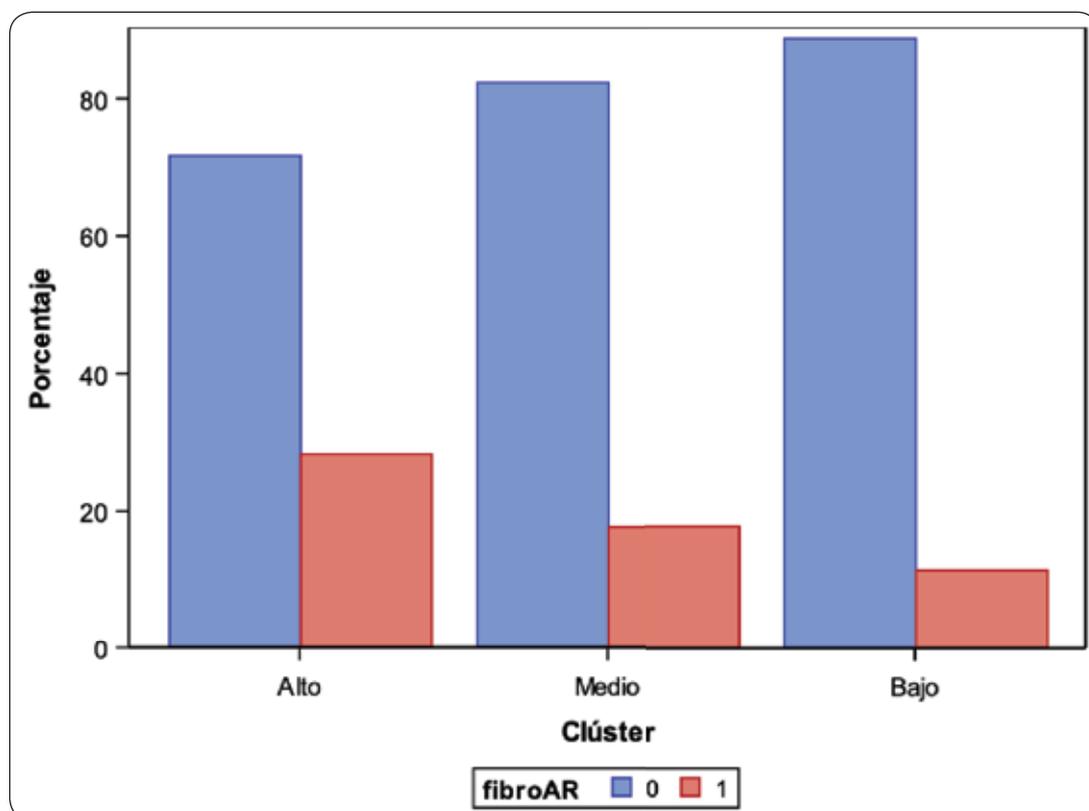
-Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR. En la trayectoria de valores altos de fatiga hubo una frecuencia más elevada mientras que en la trayectoria de bajos niveles de fatiga hubo frecuencias más bajas de pacientes con síntomas de síndrome fibromiálgico.

Tabla 42. Porcentaje de pacientes con ausencia o presencia de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga

Trayectoria	Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Valores altos de fatiga	30	28,3	76	71,7
Valores medios de fatiga	55	17,7	256	82,3
Valores bajos de fatiga	20	11,3	157	88,7
Total	105	17,7	274	82,3

P-Valor
0,0014

Figura 38. Porcentaje de pacientes con síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR, en el momento de la inclusión, en cada trayectoria de fatiga



A continuación, se resume el análisis bivariado, enumerando las características de cada trayectoria:

-Trayectoria de valores altos de fatiga (18%): fue la de menor número de pacientes. Estuvo compuesta predominantemente por mujeres (87,9%). Los pacientes presentaron, al inicio de la enfermedad, valores bajos de MHI-5 (que indicaban la presencia de distrés psicológico). Además mayor duración y mayor nivel de rigidez matutina, niveles más altos de dolor, de puntuación HAQ y DAS 28. Mayor porcentaje de alteraciones de sueño y mayor porcentaje de presencia de síntomas de síndrome fibromiálgico.

-Trayectoria de valores moderados de fatiga (52%): fue la de mayor número de pacientes, con más de la mitad de sujetos incluidos en el estudio. Este grupo se caracterizó por presentar el mayor porcentaje de pacientes con síntomas de síndrome seco (53,6%) y de pacientes con inicio oligo o poliarticular de la enfermedad. Además de niveles más altos de índice de masa corporal.

-Trayectoria de valores bajos de fatiga (30%): se caracterizó por incluir a pacientes con altos valores en la escala MHI-5 (que indica menor probabilidad de presentar síntomas de distrés psicológico). Por otro lado, presentaron los niveles más bajos de dolor ($p < 0,001$) y de puntuación HAQ entre los 3 grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a la edad, los antecedentes de tiropatías, el número de articulaciones tumefactas, la positividad de factor reumatoide o CCP, los niveles de PCR, VSG o hemoglobina.

Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas entre la proporción de pacientes con pérdida de seguimiento entre los 3 grupos durante los 10 años de seguimiento.

La tabla 43 resume las características encontradas en cada una de las tres trayectorias.

Tabla 43. Características de las tres trayectorias de fatiga

Variables	Trayectorias						P-valor
	Valores altos de fatiga	N	Valores moderados de fatiga	N	Valores bajos de fatiga	N	
Datos epidemiológicos							
Mujeres*	94 (87,9)	107	245 (78,3)	313	120 (67,4)	178	0,003
Edad al inicio de la enfermedad (años)	47,0 (12,1)	107	49,3(11,7)	313	48,7 (12,7)	178	0,230
Estado civil (casado o concubino)*	77 (72,6)	106	226 (72,4)	312	131 (73,6)	178	0,961
Nivel de educación (universitario) *	84 79,2	106	221 (70,8)	312	101 (56,7)	178	0,001
Menopausia*	42 (45,2)	93	120 (49,2)	244	57 (47,5)	120	0,800
Antecedentes patológicos							
Pluricomorbilidad *	47 (44,3)	106	135 (43,3)	312	67 (37,6)	178	0,402

Antecedente de tiroidopatías *	10 (9,4)	107	36 (11,5)	313	22 (12,4)	178	0,730
Antecedente de diabetes*	3 (2,8)	106	10 (3,2)	312	6 (3,4)	178	0,969
Fumador*	52 (49,1)	106	136 (43,6)	312	89 (50,0)	178	0,330
Inicio de la clínica articular							
Inicio agudo *	78 (73,6)	106	244 (78,2)	312	134 (75,3)	178	0,562
Inicio simétrico *	68 (64,2)	106	184 (58,9)	312	104 (58,4)	178	0,588
Inicio poli-oligoarticular*	88 (83,0)	106	264 (84,6)	312	132 (74,2)	178	0,015
Fiebre *	14 (13,2)	106	24 (7,7)	312	15 (8,4)	178	0,219
Datos analíticos y radiológicos							
ACPA positivo*	43 (40,6)	106	155 (49,7)	312	91 (51,1)	178	0,189
FR positivo*	49 (46,2)	106	161 (51,6)	312	98 (55,1)	178	0,354
Hemoglobina (mg/dL)	13,0 (1,3)	107	12,9 (1,3)	313	12,9 (1,2)	177	0,473
PCR (mg/L)	21,1 (32,6)	105	22,4 (36,7)	310	26,9 (35,6)	173	0,312
VSG (mm/horas)	28,5 (22,9)	106	30,1 (25,5)	309	31,7 (25,5)	175	0,568
Presencia de erosiones*	12 (11,3)	106	47 (15,0)	312	34 (19,1)	178	0,202
Síntomas y escalas							
Duración de rigidez matutina, minutos	144,4 (303,0)	107	102,2 (193,7)	313	71,4 (78,1)	178	0,009
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	57,7 (26,8)	107	54,5 (26,8)	313	45,6 (28,0)	178	<0,001
DAS 28	5,6 (1,16)	106	5,4 (1,2)	308	5,1 (1,3)	173	0,004
HAQ	1,3 (0,75)	107	1,1 (0,67)	308	0,85 (0,63)	178	<0,001
NAT	8,5 (5,2)	57	8,4 (5,9)	150	8,4 (5,8)	83	0,987
NAD	11,9 (8,0)	57	9,6 (7,2)	150	8,3 (6,9)	83	0,016
Dolor, escala de dolor SF-36	64,7 (18,9)	107	55,9 (18,3)	313	55,9 (18,3)	178	<0,001
Alteraciones de sueño*	60 (76,9)	78	155 (70,8)	219	59 (50,4)	117	<0,001
Cuestionario MHI-5 (distrés psicológico)	41,9 (19,5)	107	51,8 (19,1)	313	60,5 (17,9)	178	<0,001
Índice de masa corporal	24,9 (4,5)	106	25,3 (4,5)	309	24,1 (4,3)	177	0,015
Síntomas de síndrome seco*	51 (47,6)	107	96 (30,7)	313	32 (17,9)	178	<0,001
Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR*	30 (28,3)	107	55 (17,7)	313	20 (11,3)	178	0,001

Los valores son la media (desviación estándar), salvo los indicado (*) en donde es la frecuencia (porcentaje)

5.2.3 Determinación de factores predictivos de cada trayectoria de fatiga:

Los resultados del análisis de regresión logística multinomial, con la OR por todos los potenciales predictivos de estar en la trayectoria de alto y moderado valor de fatiga versus la trayectoria de bajo valor de fatiga se presentan en la tabla 44. La tabla 45 muestra el modelo final del modelo multivariado.

5.2.3.1 Análisis bivariado

Se encontró en el análisis bivariado que, las mujeres y los pacientes con mayor nivel de educación tuvieron 3,49 y 2,91 veces más probabilidades de estar en la trayectoria de valores altos que bajos de fatiga respectivamente.

Así mismo, el mayor puntaje en DAS28 (OR 1,39 IC95% 1,13-1,69 P-valor 0,0012) y HAQ (OR 2,67 IC 95% 1,85-3,85 P-valor <0,001) aumenta la probabilidad de estar en el grupo de trayectorias con valores altos de fatiga con respecto a los valores bajos.

Se encontró que por cada 10 minutos de aumento en la rigidez matutina, la probabilidad de estar en el grupo de altos valores de fatiga, con respecto al de bajos, aumenta en un 10,0% y por cada 10 puntos en la intensidad de rigidez matutina la probabilidad aumenta en un 10,1% (OR 1,01 IC95%1,00-1,02 P-valor <0,001).

Un aumento en el NAD aumentó mínimamente la probabilidad de estar en la trayectoria de altos valores con respecto a la baja (OR 1,06 IC95% 1,02-1,19 P-valor 0,005).

Por cada punto en el cuestionario SF36 dolor la probabilidad de estar en la trayectoria de valores altos de fatiga, con respecto a la trayectoria de valores bajos, fue 1,05 veces mayor (IC95% 1,03-1,06 P-valor <0,001).

Los pacientes con mayor número de alteraciones de sueño tuvieron 3,27 (1,72-6,21 P-valor <0,001) más probabilidad de hallarse en la trayectoria de valores altos con respecto a la de valores bajos.

Es interesante destacar que los valores más altos en el cuestionario MHI-5, lo que significaría menor probabilidad de síntomas de distrés psicológico, tuvieron menor probabilidad de estar en la trayectoria de altos valores de fatiga con respecto a los valores altos (OR 0,94 IC95% 0,93-0,96 P-valor <0,001).

Por último, los pacientes con síntomas de síndrome seco tuvieron 4,15 más probabilidad de encontrarse en la trayectoria de valores altos con respecto a los bajos (OR 4,15 IC95% 2,42-7,12 P-valor<0,001), así como los pacientes con presencia de síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR.

En resumen, las pacientes mujeres, con síntomas de síndrome seco, con mayores valores en la escala de dolor, menores valores en el cuestionario MHI-5 (mayor distrés psicológico), fueron los pacientes con mayor probabilidad de encontrarse en una trayectoria con altos valores de fatiga con respecto a los valores medios y bajos.

5.2.3.2 Análisis multivariado

En el modelo final, las mujeres, el dolor, el menor puntaje en el cuestionario MHI-5 (mayor probabilidad de distrés psicológico) y la presencia de síntomas de síndrome seco no perdieron significancia.

Tabla 44. Predictores de trayectorias de fatiga. Modelo bivariado

Variables	Trayectoria de valores altos versus bajos de fatiga		Trayectoria de valores medios versus bajos de fatiga	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Datos epidemiológicos				
Mujeres	3,49 (1,80-6,75)	<0,001	1,74 (1,54-2,63)	0,008
Edad al inicio de la enfermedad (años)	0,98 (0,97-1,00)	0,2606	1,00 (0,98-1,02)	0,5849
Estado civil (casado o concubino)	1,04 (0,61-1,80)	0,8616	1,06 (0,70-1,60)	0,7823
Nivel de educación (superior-universitario)	2,91 (1,67-5,07)	<0,001	1,85 (1,26-2,71)	0,0017
Menopausia	0,91 (0,52-1,56)	0,734	1,07 (0,69-1,67)	0,7630
Antecedentes patológicos				
Pluricomorbilidad	1,32 (0,81-2,15)	0,2658	1,26 (0,86-1,84)	0,2238
Antecedente de tiropatías	1,36 (0,62-3,02)	0,4367	1,08 (0,61-1,91)	0,7771
Antecedente de diabetes	1,19 (0,29-4,89)	0,8017	1,05 (0,37-2,94)	0,9210
Fumador	1,03 (0,64-1,68)	0,877	1,29 (0,89-1,87)	0,1712
Inicio de la clínica articular				
Inicio agudo de la enfermedad	0,91 (0,52-1,58)	0,7507	1,17 (0,76-1,81)	0,4587
Inicio simétrico de la enfermedad	1,27 (0,77-2,09)	0,3402	1,02 (0,70-1,48)	0,9058
Inicio poli-oligoarticular de la enfermedad	1,70 (0,92-3,12)	0,0859	1,91 (1,21-3,02)	0,0051
Fiebre al inicio de la enfermedad	1,65 (0,76-3,57)	0,2016	0,90 (0,46-1,77)	0,7727
Datos analíticos y radiológicos				
ACPA positivo	1,53 (0,94-2,49)	0,0855	1,05 (0,73-1,53)	0,7585
FR positivo	1,45 (0,89-2,30)	0,1504	1,14 (0,79-1,66)	0,4615
Hemoglobina (mg/dL)	1,12 (0,92-1,35)	0,2363	1,023 (0,88-1,18)	0,7604
PCR (mg/L)	0,99 (0,98-1,00)	0,2182	0,99 (0,99-1,00)	0,199
VSG (mm/hora)	0,99 (0,98-1,00)	0,2982	0,99 (0,99-1,00)	0,5030
Presencia de erosiones	1,84 (0,91-3,75)	0,0887	1,33 (0,81-2,16)	0,2484

Síntomas y escalas				
Duración de rigidez matutina, minutos	1,00 (1,00-1,00)	0,0099	1,00 (1,00-1,00)	0,0651
Intensidad de rigidez matutina (EVA 0-100)	1,01 (1,00-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)	<0,001
DAS 28	1,39 (1,13-1,69)	0,0012	1,178 (1,01-1,37)	0,0369
HAQ	2,67 (1,85-3,85)	<0,001	1,62 (1,21-2,15)	0,001
NAT	1,00 (0,94-1,06)	0,876	1,00 (0,95-1,05)	0,9121
NAD	1,06 (1,02-1,19)	0,0052	1,027 (0,98-1,06)	0,1899
Dolor	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,24 (1,01-1,03)	<0,001
Alteraciones de sueño	3,27 (1,72-6,21)	<0,001	2,38 (1,49-3,79)	<0,001
Cuestionario MHI-5 (distrés psicológico)	0,94 (0,93-0,96)	<0,001	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Índice de masa corporal	1,04 (0,99-1,10)	0,0962	1,067 (1,02-1,11)	0,0040
Síntomas de síndrome seco	4,15 (2,42-7,12)	<0,001	2,07 (1,28-3,17)	0,0023
Síntomas de síndrome fibromiálgico en la AR	3,09 (1,65- 5,81)	0,0018	1,68 (0,97- 2,92)	0,0018

Tabla 45. Modelo final del análisis multivariado

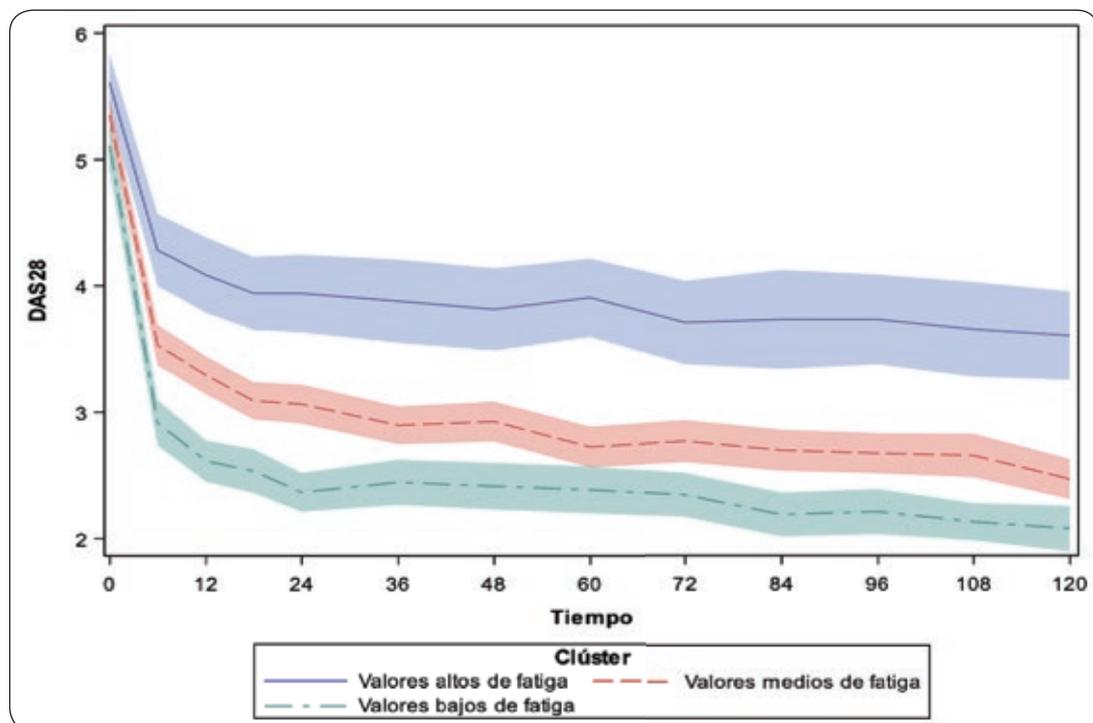
Variable	Modelo final			
	Trayectoria de valores altos versus bajos de fatiga		Trayectoria de valores medios versus bajos de fatiga	
	OR (IC95%)	p valor	OR (IC95%)	p valor
Mujer	3,02 (1,49-6,15)	0,0002	1,60 (1,03-2,46)	0,0333
Dolor	1,03 (1,01-1,05)	<0,001	1,02 (1,00-1,02)	0,0054
Cuestionario MHI-5	0,96 (0,95-0,98)	<0,001	0,98 (0,97-0,99)	0,0126
Síntomas de síndrome seco	2,93 (1,64-5,22)	<0,001	1,71 (1,06-2,74)	0,0250

5.2.4 Análisis de la relación entre las trayectorias de fatiga y las variables cuantitativas a lo largo de 10 años seguimiento.

Se han representado gráficos de líneas con el valor promedio de cada variable cuantitativa (con variación en el tiempo) en cada tiempo de estudio.

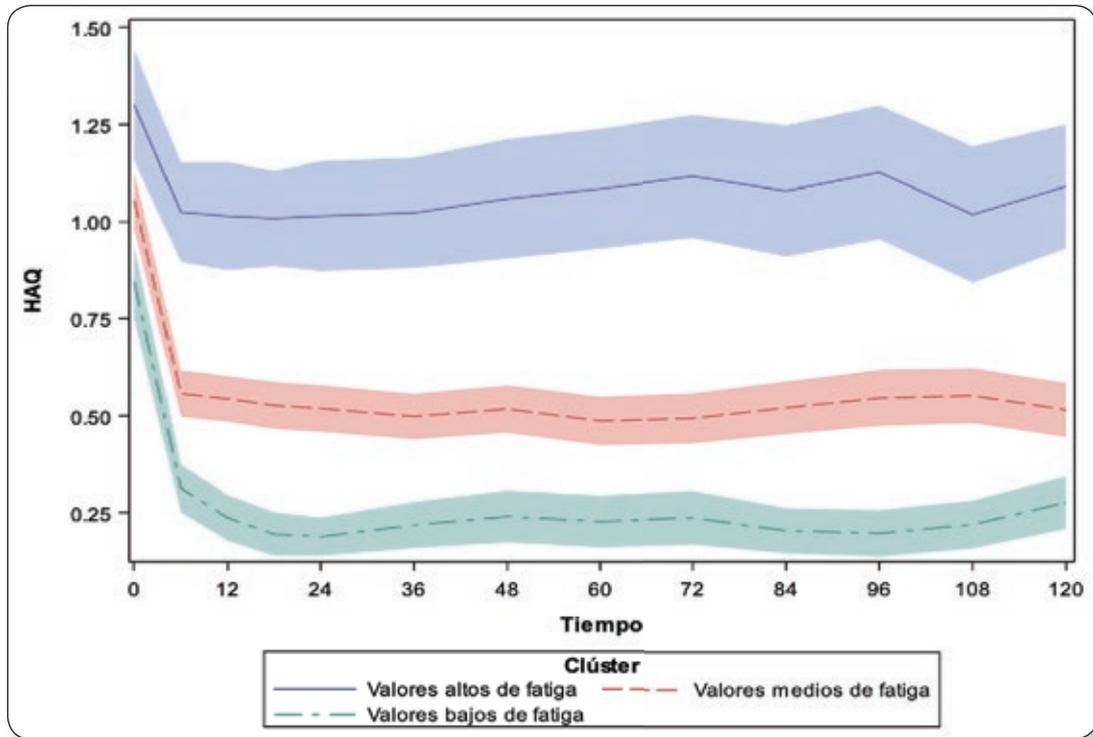
-DAS28: Al momento de la inclusión, como es de esperarse, los valores de DAS28 eran altos en las 3 trayectorias, sin embargo en los primeros meses de seguimiento presentaron un descenso significativo que se mantiene constante durante los 120 meses de estudio. Este descenso es menor, medio y mayor en los pacientes con valores altos, medios y bajos de fatiga respectivamente.

Figura 39. Evolución de la media de DAS28 durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



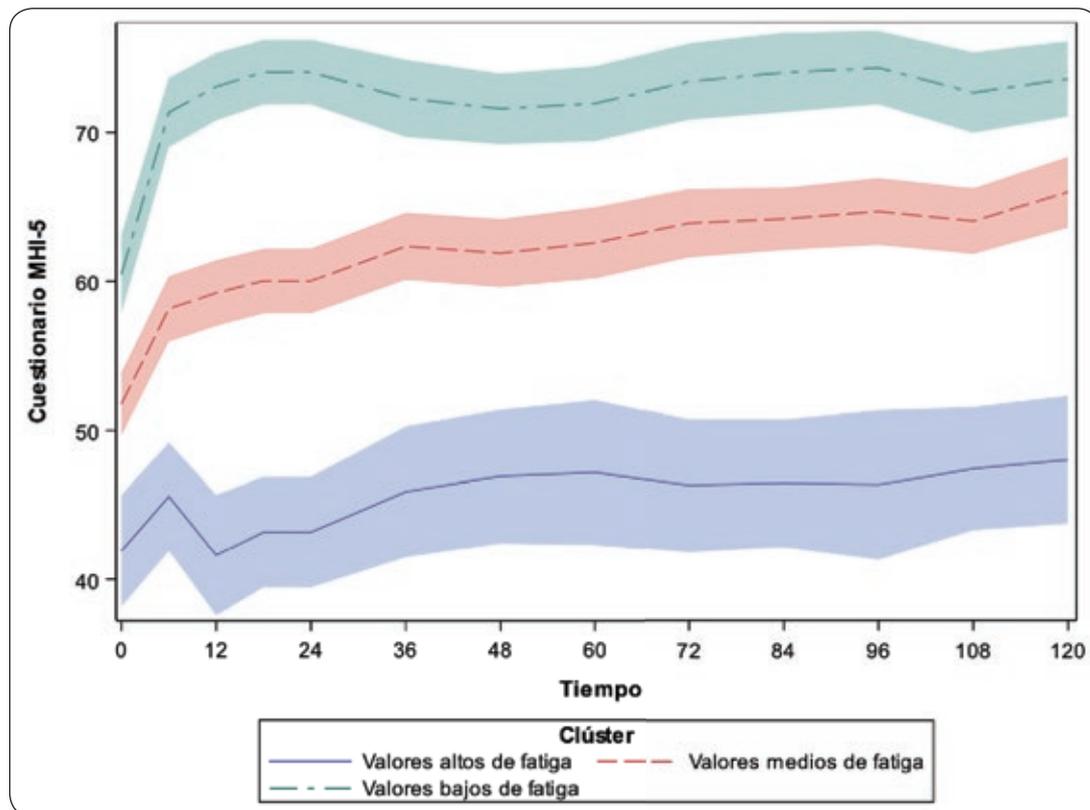
-**HAQ:** Durante los diez años de seguimiento, las medias de HAQ tuvieron una trayectoria con valores altos, medios y bajos en los pacientes con valores altos, medios y bajos de fatiga respectivamente.

Figura 40. Evolución de la media de HAQ durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



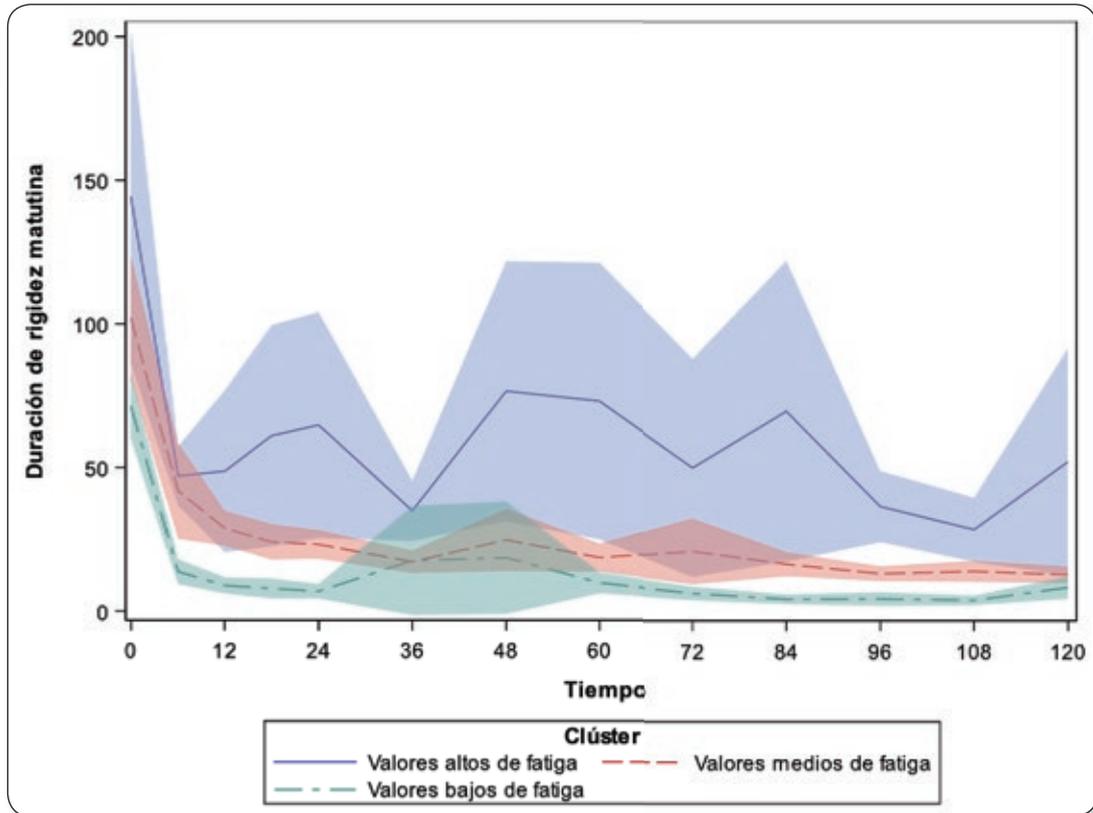
-Cuestionario MHI-5: Durante los diez años de seguimiento, las en el cuestionario MHI-5 tuvieron una trayectoria con valores altos, medios y bajos en los pacientes con valores bajos, medios y altos de fatiga respectivamente.

Figura 41. Evolución de la media del puntaje obtenido en el cuestionario MHI-5, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



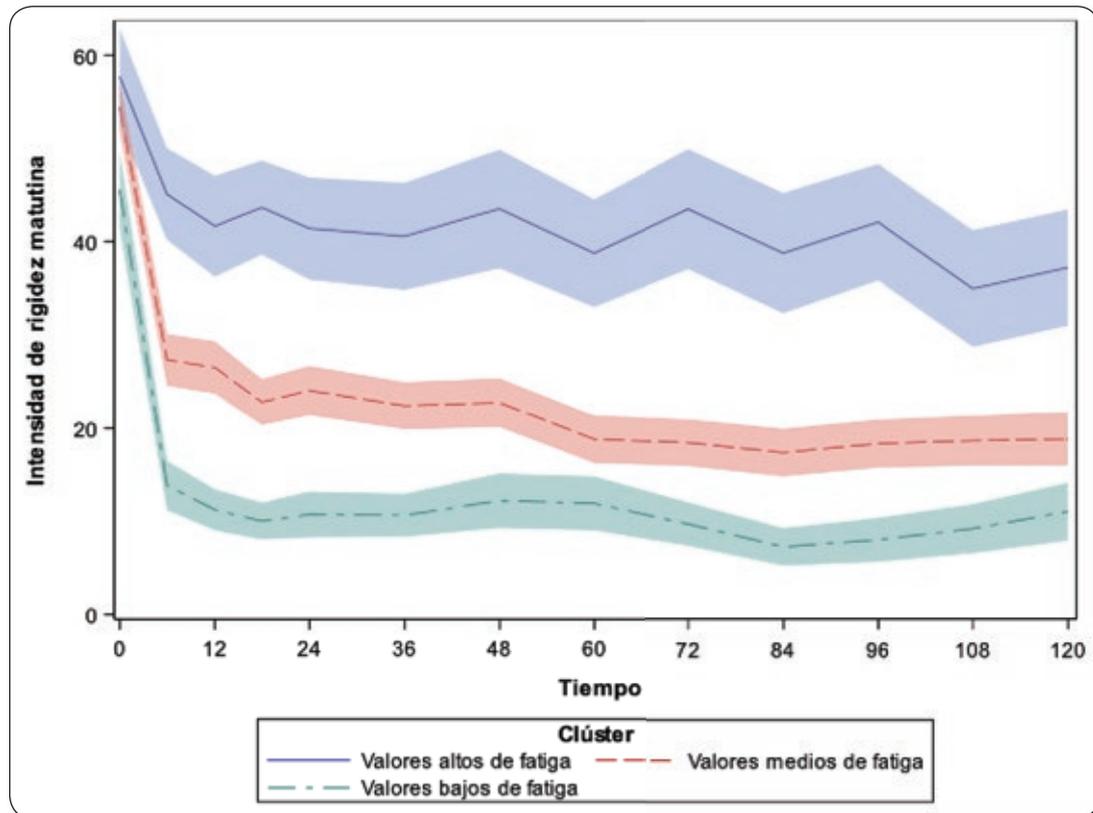
-**Duración de la rigidez matutina:** Durante los diez años de seguimiento, no se encontraron diferencias en la media de duración de rigidez matutina en cada trayectoria de fatiga durante los 120 meses de seguimiento.

Figura 42. Evolución de la media de duración de la rigidez matutina, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



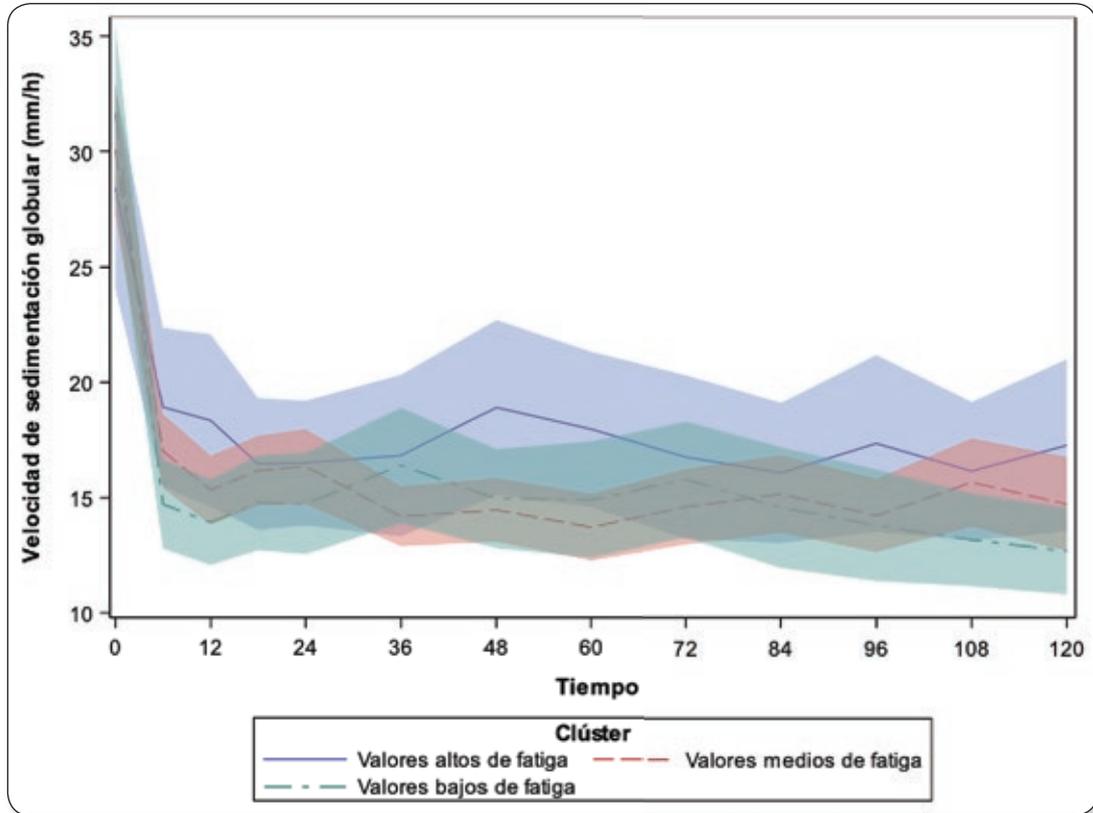
-Intensidad de la rigidez matutina: Durante los diez años de seguimiento, las medias de intensidad de la rigidez matutina tuvieron una trayectoria con valores altos, medios y bajos en los pacientes con valores altos, medios y bajos de fatiga respectivamente.

Figura 43. Evolución de la media de intensidad de la rigidez matutina, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



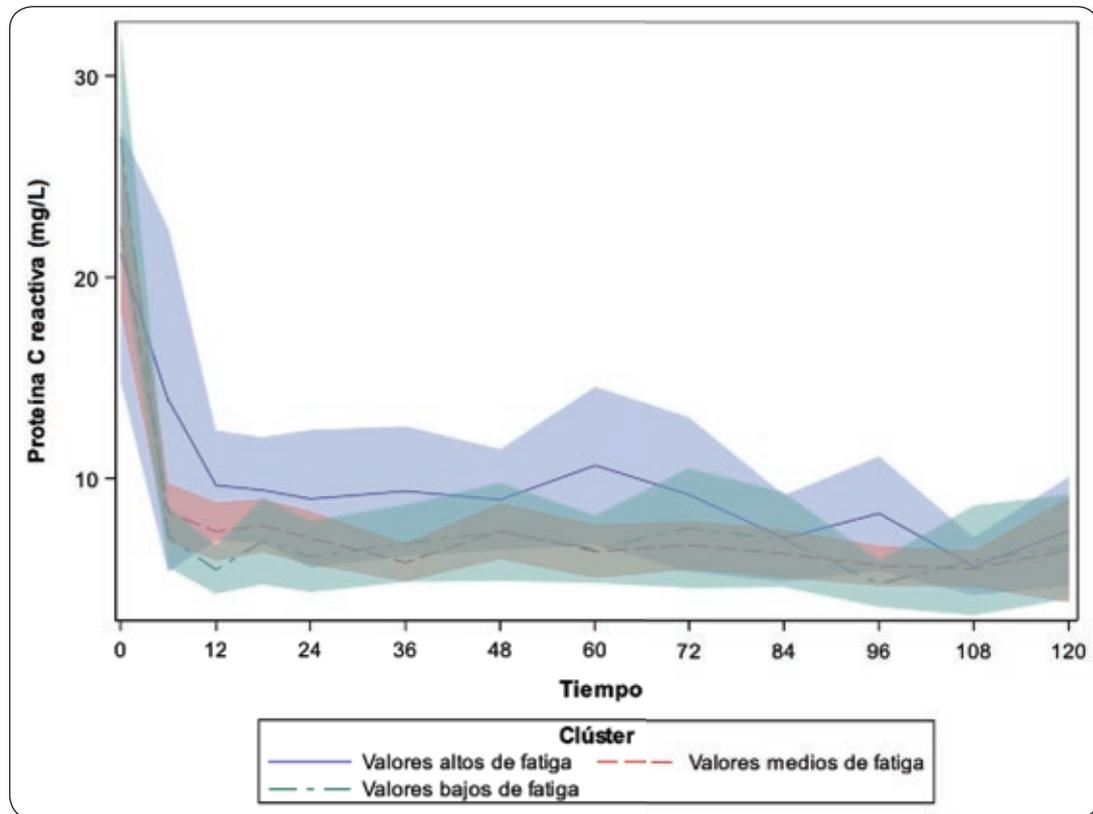
-VSG (mm/h): Los valores medios de VSG no fueron diferentes en cada trayectoria.

Figura 44. Evolución de la media de VSG, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



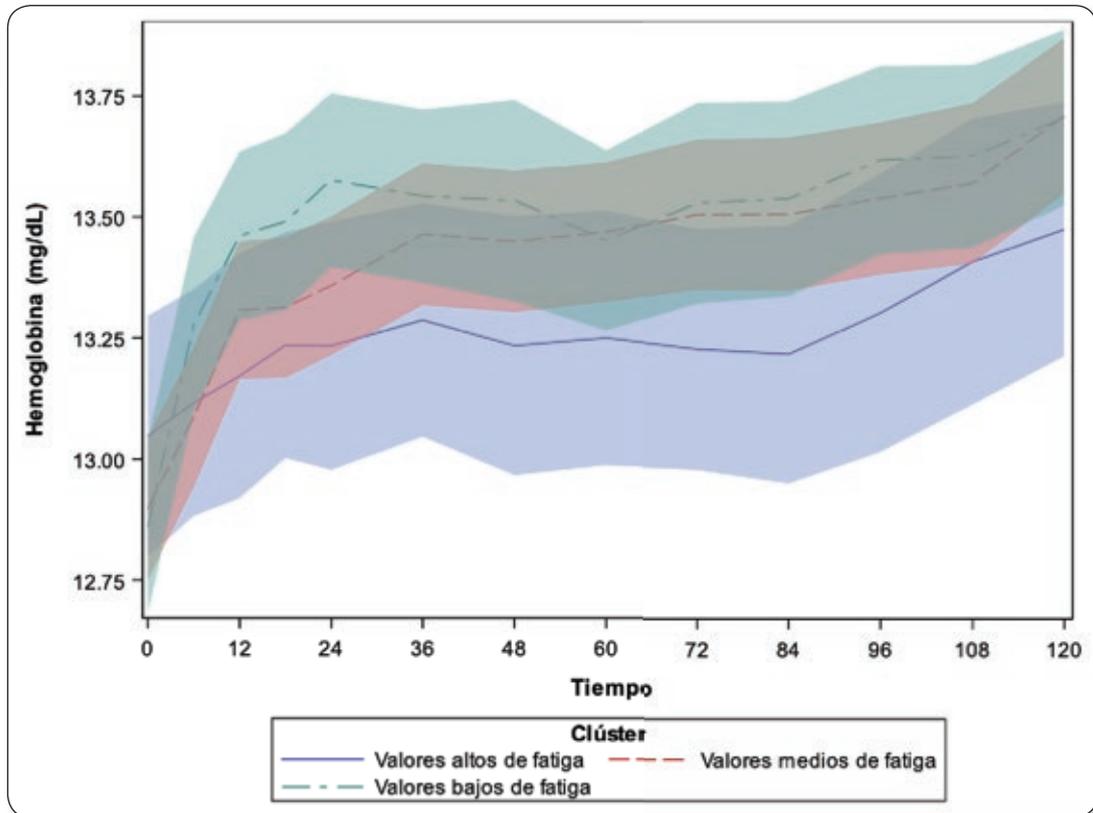
-PCR: Los valores medios de PCR no fueron diferentes en cada trayectoria.

Figura 45. Evolución de la media de PCR, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



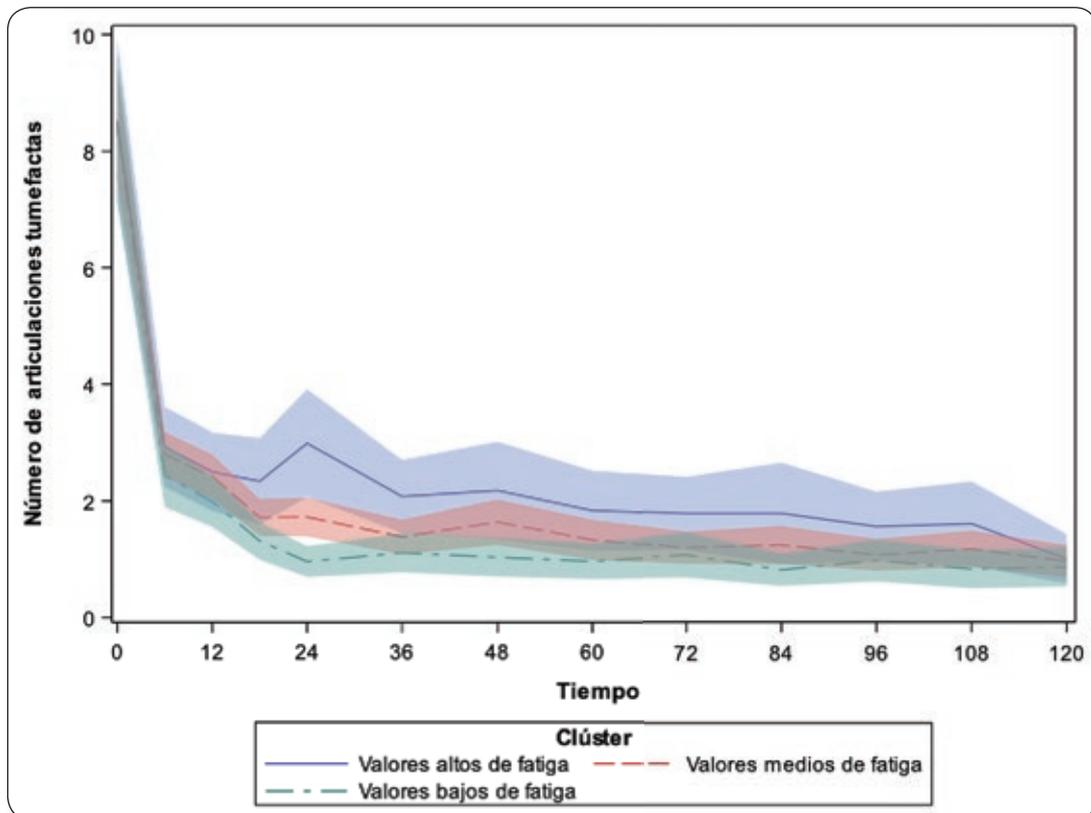
-**Hemoglobina (mg/dL):** No se observan diferencias en los valores medios de hemoglobina entre los pacientes de las diferentes trayectorias de fatiga.

Figura 46. Evolución de la media de hemoglobina, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



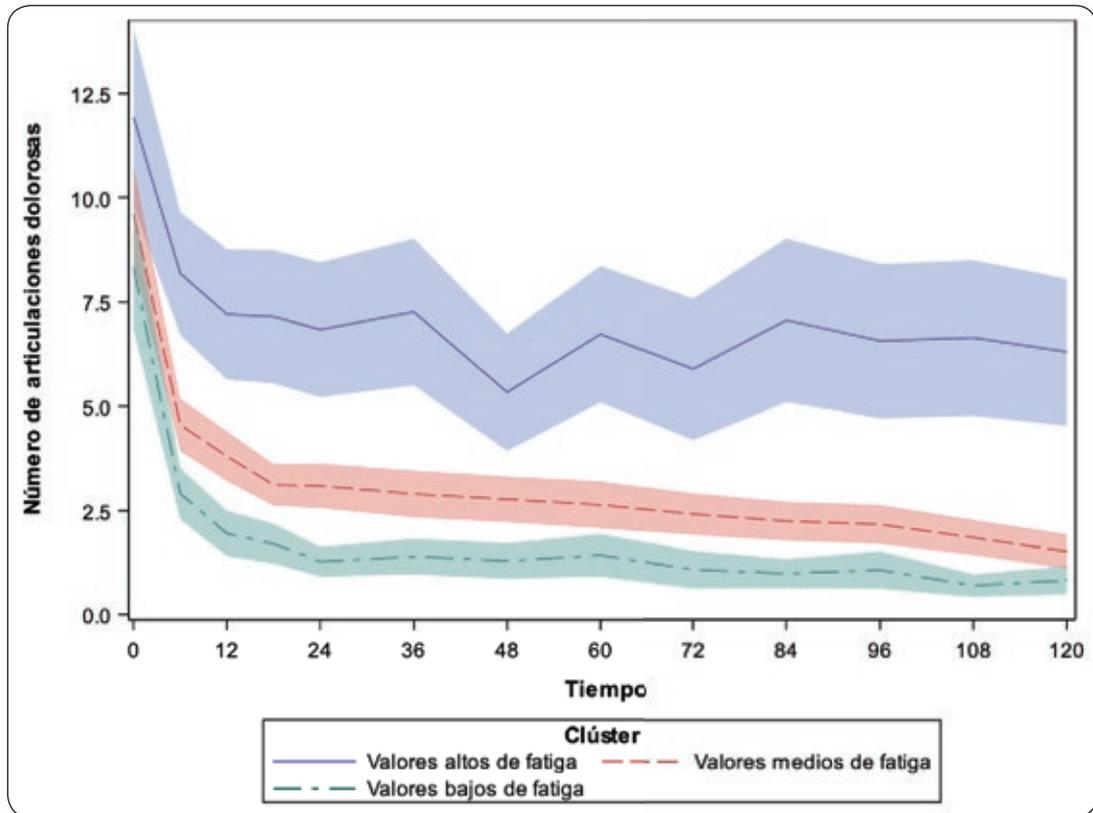
-Número de articulaciones tumefactas: No se observan diferencias en la media del número de articulaciones tumefactas en los tres grupos de fatiga durante el seguimiento.

Figura 47. Evolución de la media de NAT, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



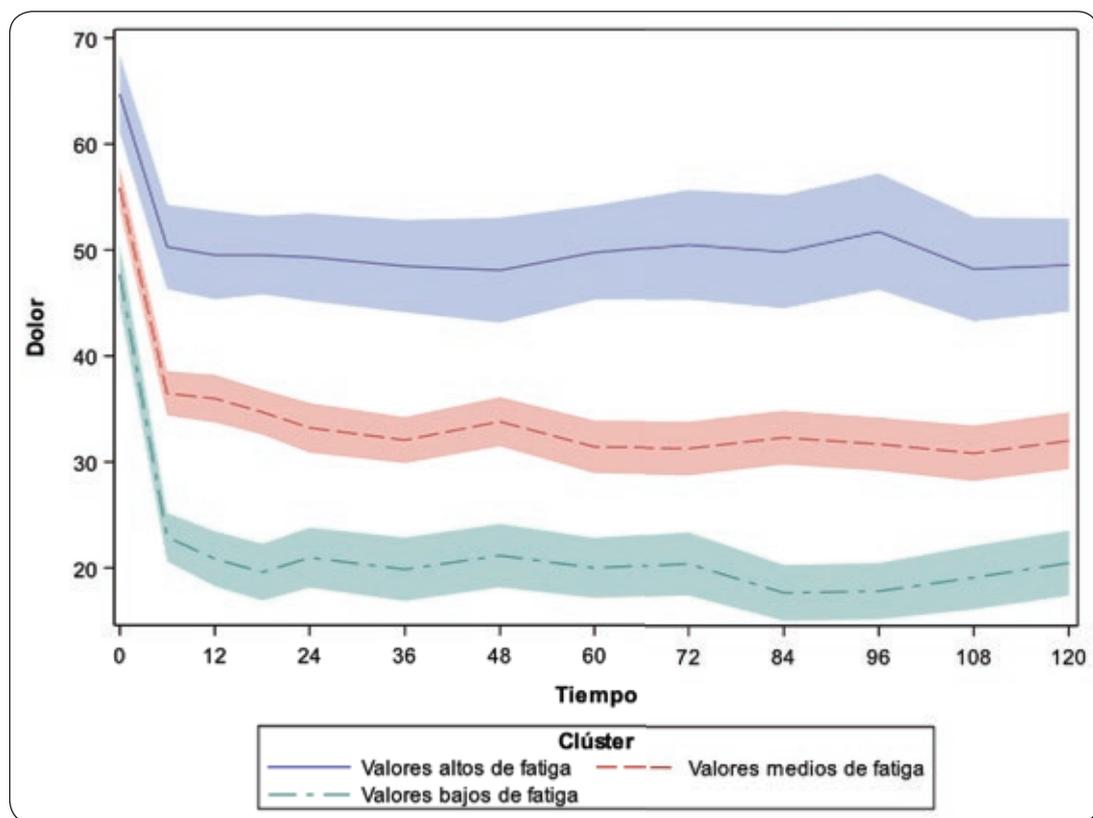
-**Número de articulaciones dolorosas:** Se observan diferencias en la media del número de articulaciones dolorosas en las tres trayectorias de fatiga a lo largo de los 10 años de seguimiento.

Figura 48. Evolución de la media de NAD, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



-Dolor: Durante los diez años de seguimiento, las medias de dolor (medidas por la subescala de dolor del cuestionario SF36) tuvieron una trayectoria con valores altos, medios y bajos en los pacientes con valores altos, medios y bajos de fatiga respectivamente.

Figura 49. Evolución de la media del dolor, durante los 120 meses de seguimiento en cada trayectoria de fatiga



6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral versa sobre la fatiga, sus factores predictivos y sus trayectorias en una extensa cohorte de pacientes con artritis de inicio.

Dada la alta prevalencia de la fatiga en la AR y su importancia para el paciente^{185,7,10-14}, se consideró que el conocimiento de sus factores predictivos y sus trayectorias serían de interés para el desarrollo de probables estrategias de prevención y tratamiento.

En la actualidad, no existe un consenso para el uso de una única herramienta de medida de la fatiga, ni un punto de corte que permita homogenizar su definición^{15,137-139}. En esta tesis doctoral la fatiga se midió a través de una EVA, que es una herramienta sencilla que a pesar de ser unidimensional ha demostrado su validez, reproductibilidad y sensibilidad al cambio^{21,130, 166,23,15,89,136,175}. A la inclusión, la media en EVA-fatiga fue de 48,8. Cifra semejante a las obtenidas en publicaciones previas en cohortes de similares características (entre 38¹⁷ y 51^{21,22,26,175}).

Tal como sucede con otras herramientas de medida, la EVA-fatiga no tiene un punto de corte definido^{15, 21, 92}. En base a estudios previos, se definió “fatiga” a un EVA ≥ 20 y “fatiga moderada” a aquella con un EVA ≥ 50 ^{15,21,23,89,130,136,166,175}. Tal como queda referido en los resultados, a la inclusión la prevalencia de fatiga y fatiga moderada fue de 80,3% y de 51,8% respectivamente. Estos guarismos son similares a los obtenidos por Pollard y col que encontraron una prevalencia del 80% de fatiga (EVA ≥ 20) y de 50% de fatiga moderada (EVA ≥ 50)¹⁵.

La mayor parte de los estudios sobre la fatiga en la AR son de diseño transversal. Los estudios longitudinales son escasos, limitados en duración y en tamaño muestral^{17,21-23,37,104,133, 166}. Por ello Nikolaus y col³⁶ sugieren que existe la necesidad de conducir estudios longitudinales con análisis multivariados y muestras representativas. Si se trata de AR de inicio, tanto los estudios transversales como los longitudinales son limitados^{21,23}, la mayoría tienen como población de estudio a pacientes con AR establecida.

El valor fundamental de la presente tesis radica en que sus resultados son obtenidos de un estudio longitudinal en una larga cohorte de pacientes con AR de inicio. La cohorte ESPOIR incluye a todos los pacientes con artritis de inicio, sin tratamiento y sin considerar el grado de la actividad, lo que hace que esta cohorte sea una cohorte de escenario real^{179,180}. El amplio periodo de evolución (10 años) hace que, hasta donde se conoce, sea el estudio de fatiga en AR de inicio más largo en seguimiento.

El análisis del presente trabajo se dividió en dos secciones. Se analizaron los datos desde la inclusión hasta los 5 años de evolución en la primera sección, y hasta los 10 años en la segunda.

A continuación se presentan las discusiones de las dos secciones de forma separada para lograr un mejor entendimiento.

-Primera sección

Se incluyeron 673 pacientes, 77,3% mujeres y 22,7 % varones, con una media de edad de $48,6 \pm 12$ años al inicio de la enfermedad. Todos cumplían criterios ACR/EULAR 2010 para el diagnóstico de AR al año de seguimiento y tenían datos completos de fatiga en la visita basal.

Se estudiaron:

- los factores relacionados con la fatiga y la fatiga moderada al inicio de la enfermedad y
- los factores basales predictivos de fatiga persistente y fatiga moderada persistente a los 5 años de seguimiento.

Los resultados obtenidos en el estudio de la fatiga de la primera sección de esta tesis se publicaron recientemente en la revista *Scandinavian Journal of Rheumatology*¹⁸⁶.

-Factores relacionados con la fatiga y la fatiga moderada al inicio de la enfermedad

En el análisis multivariado, se encontró que los factores relacionados con la fatiga y la fatiga moderada al inicio de la enfermedad fueron la menor edad, el antecedente de tiroidopatía, la presencia de síntomas de síndrome seco, el distrés psicológico, la intensidad de la rigidez matutina y el HAQ. Además el género femenino y las alteraciones del sueño fueron también factores relacionados con la fatiga.

La gran variedad de factores hallados vislumbran origen multifactorial de la fatiga tal y como lo describen Hewlett y col¹². Los tres componentes, el personal, el relacionado a la enfermedad (AR) y la cognitiva/emocional interaccionarían de manera bidireccional.

Existe una pregunta que a pesar de los múltiples estudios realizados no puede ser respondida, ¿están relacionadas la fatiga y la inflamación?. Las citoquinas pro inflamatorias están más elevadas en los pacientes con mayor grado de fatiga por lo que se deduce que esta relación es existente¹²⁵⁻¹²⁸. Sin embargo diferentes trabajos muestran que la fatiga está presente incluso pesar de un buen control de la enfermedad y hasta en fases de remisión^{30,159}. Por ello, se deduce que la fatiga no solo está influenciada por la inflamación sino también por otros aspectos, a los que se les podría atribuir una causa central. Los estudios longitudinales en la AR de inicio y en la AR establecida demuestran fehacientemente la gran importancia de los aspectos psicosociales.

Es importante mencionar que, en esta cohorte de pacientes, los factores encontrados estarían relacionados con mecanismos centrales de la fatiga¹²⁰ y no habría relación con la inflamación. Es también necesario resaltar que la intensidad de la rigidez matutina no actuaría como un factor periférico relacionado con la inflamación ya que es un dato subjetivo valorado por el paciente y que depende de la intensidad con la que este lo puntúe.

-Factores basales predictivos de fatiga persistente y fatiga moderada persistente a los 5 años de seguimiento.

En el análisis multivariado se encontró que la intensidad de la rigidez matutina, la presencia de síntomas de síndrome seco y distrés psicológico fueron factores basales predictivos de la fatiga persistente y fatiga moderada persistente durante 5 años de seguimiento. Todos los factores basales relacionados con la fatiga persistente no están en relación con la actividad de la enfermedad, pero si son factores asociados al mecanismo central de la fatiga.

Visto en forma global, en la primera sección, se concluye que la gran variedad de factores involucrados a la fatiga al inicio de la enfermedad vislumbran su origen multifactorial y su escasa relación con la actividad de la enfermedad. La fatiga persistente a los 5 años de seguimiento estaría predicha por factores de origen central como el síndrome seco y el distrés psicológico.

Es interesante remarcar que la presencia de síntomas de síndrome seco es un factor relacionado al inicio de la enfermedad además de ser un predictor de fatiga a los 5 años de seguimiento. Este hallazgo es de esperarse ya que se conoce que la fatiga es uno de los síntomas extraarticulares más frecuentes en el síndrome de Sjögren^{187,188}, se le ha documentado una prevalencia de más del 60%¹⁸⁹.

El distrés psicológico es otro factor relacionado con la fatiga al inicio de la enfermedad y actúa también como predictor de fatiga persistente durante 5 años. Esta relación íntima y bidireccional entre fatiga, depresión y AR⁶⁸ ha sido ampliamente descrita. La depresión es dos veces más frecuente en pacientes con AR que en la población general y constituye el desorden mental que se asocia con mayor frecuencia a la AR^{190,152}. La fatiga está presente en prácticamente el 100% de pacientes diagnosticados de depresión^{191,192}. Se ha propuesto en estudios previos que la depresión en la AR estaría también influenciada por mecanismos inflamatorios^{193,194,152}, sin embargo también se ha descrito que pacientes con pobre salud mental tiene niveles persistentes de fatiga a pesar de un correcto y exitoso tratamiento para la AR¹⁷⁵⁻¹⁷⁶.

Segunda sección

Se analizó a los pacientes que cumplían criterios EULAR/ACR 2010 para el diagnóstico de AR al año de evolución (al igual que en la primera sección) con al menos 4 datos completos de fatiga a lo largo de los 10 años de seguimiento. Esto se realizó para evitar la pérdida de datos, ya que durante el largo periodo de seguimiento, como es de esperarse, hubieron datos incompletos. Se realizó una imputación de valores faltantes para la variable fatiga, sin evidenciar diferencias significativas entre el grupo con datos incompletos y la base de datos imputada.

Se realizó en primer lugar la determinación de las trayectorias de fatiga en 10 años de seguimiento. Se encontraron 3 trayectorias claramente distintas unas de otras. Una con valores altos de fatiga desde el inicio de la enfermedad hasta los 10 años de seguimiento, una segunda trayectoria con valores en un inicio mayores y que se mantiene en valores medios de fatiga y la tercera trayectoria siempre con valores bajos de fatiga durante todo el seguimiento.

Se pudo objetivar que la trayectoria de valores altos de fatiga fue la que tuvo menor número de pacientes (18%) y estuvo compuesta principalmente por mujeres, con valores bajos de MHI-5 (que indicaban la presencia de distrés psicológico), mayor duración y mayor grado de rigidez matutina, valores más altos de dolor, HAQ, DAS 28 y problemas de sueño .

La extensa variedad de factores basales relacionados con la trayectoria de valores altos de fatiga al inicio de la enfermedad serían factores subjetivos influenciados por el paciente y factores objetivos relacionados con la actividad de la enfermedad. La trayectoria de valores altos de fatiga tendría factores de origen central y periférico.

Posteriormente, mediante un modelo de regresión lineal multivariable de medidas repetidas se obtuvieron los factores predictivos de cada trayectoria. Las mujeres, el dolor, la presencia de distrés psicológico y los síntomas de síndrome seco no perdieron significancia y fueron factores cuya presencia predisponían a los pacientes a estar en una trayectoria con nivel más elevado de fatiga.

Como se puede objetivar, son factores similares a los obtenidos en la primera parte del estudio de fatiga persistente durante los 5 primeros años de la AR. Esta tesis proporciona evidencia que demuestra que presencia de síntomas de síndrome seco y de distrés psicológico serían factores fundamentales relacionados a la fatiga no solo al inicio de la AR si no que también actúan como factores predictores de padecer fatiga persistente a los 5 años y a los 10 años de seguimiento.

Para finalizar la segunda sección, se realizó un análisis de la relación entre la fatiga y las variables cuantitativas a lo largo de 10 años de seguimiento. Se encontró que los valores analíticos como la PCR, la VSG, la hemoglobina, la duración en minutos de la rigidez matutina y el NAT no tuvieron relación en el tiempo con las tres trayectorias. Es interesante remarcar que todas estas variables son variables clínicas u objetivas relacionadas a la inflamación y a la actividad de la AR. Sin embargo las variables con valoración subjetivas, influenciadas por el paciente como el HAQ, el dolor, los valores de intensidad de rigidez matutina y el NAD si tuvieron relación sincrónica con las tres trayectorias durante los 10 años de seguimiento.

En resumen, estos hallazgos sugieren que las variables de tipo subjetivo son distintas en cada trayectoria de fatiga mientras que las de tipo objetivo no guardan relación alguna.

Existe un estudio previo que centra su interés en las trayectorias de fatiga en al AR³². La cohorte utilizada difiere a la nuestra, debido a que se trata de pacientes con AR establecida. Describen también 3 trayectorias: una trayectoria en la que evidencian mejoría en los valores de fatiga en el tiempo y otra en la que objetivan persistencia moderada- severa. Estas dos trayectorias se encontraron en hombres y en mujeres. Además sólo las mujeres tuvieron una tercera trayectoria, la persistentemente elevada. Los pacientes con trayectorias de fatiga persistente se diferenciaron de los que mejoraron por los resultados comunicados por el paciente (PRO) más que las variables clínicas o demográficas. Estos resultados pueden encontrar similitudes con los obtenidos en la presente tesis.

También en una población con AR establecida, recientemente Provan y col¹⁹⁴ han publicado un estudio sobre la fatiga en pacientes que inician tratamiento biológico. Describen tres trayectorias,

ausencia de fatiga, mejora de la fatiga y persistencia de fatiga. Los pacientes con fatiga continua eran pacientes con FR y ACPA positivos con valores altos de PRO al inicio del estudio en comparación con las otras trayectorias. Este resultado analítico difiere de lo hallado en la presente tesis, ya que no se encuentra relación entre la fatiga y la seropositividad para FR y ACPA. Sin embargo, al igual que en nuestra cohorte, la fatiga persistente sí está relacionada a los PRO.

En la literatura, el estudio longitudinal en AR de inicio de mayor tamaño muestral incluye 1864 pacientes¹⁹³. Encuentran una frecuencia de fatiga (medida en una escala del 0-100) del 60% al inicio de la enfermedad, cifra similar a la obtenida en la presente tesis. La fatiga estuvo fuertemente relacionada al dolor y a las valoraciones dadas por el paciente y al igual que en los resultados de esta tesis, está pobremente relacionada con el DAS 28, el NAT, NAD, VSG y PCR. Se reafirma la pobre relación entre los valores objetivos de la enfermedad y la fatiga.

Existen otros estudios longitudinales en AR de inicio con muestras de menor tamaño. Therharne y col²³ encuentran que los factores pronósticos de fatiga al año de evolución fueron el dolor, la incapacidad, las interrupciones del sueño y la depresión. Thyberg²⁶ describe que en 3 años de seguimiento, las mujeres, el aumento de DAS28, el dolor, los valores altos de HAQ, las alteraciones mentales y de sueño son factores relacionados con la fatiga. A pesar de la diferencia de tiempo de seguimiento, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por todos los estudios longitudinales que confirman que la depresión es el factor predictor más importante de fatiga¹⁷⁵.

Hasta la fecha el estudio longitudinal con mayor tiempo de seguimiento es el de Stenberg y col²² con una duración de 8 años. Como se ha propuesto previamente en la literatura, la fatiga mantiene un valor constante durante la evolución de la AR^{23, 26}. Los resultados de la presente tesis discrepan con algunos de los factores relacionados con la fatiga como son la elevación de PCR, los grados mayores de NAT y NAD. Sin embargo existen también algunos predictores concordantes como el género femenino y la edad más temprana de presentación.

Como se ha comentado previamente, la fatiga está presente en prácticamente todas las enfermedades inflamatorias reumáticas⁷. Constituye una de las causas más importantes de morbilidad de los pacientes con LES¹¹⁹. La relación LES-fatiga ha sido bien documentada¹⁹⁵. En España esta relación fue estudiada por Carrión Barbera y col¹⁹⁶ en un estudio transversal que incluyó 102 mujeres con LES. Obtuvieron una media de EVA-fatiga de 52,84. Documentaron que la fatiga estuvo asociada a la edad, el MHAQ, el SLICC, la fotosensibilidad, la fibromialgia, la estación del verano y la hipovitaminosis D.

La fatiga en la EA tiene similar frecuencia en la fase pre radiológica y en la radiológica¹⁹⁷. Se ha descrito con anterioridad, la relación entre la fatiga y la actividad de la enfermedad medida por BASDAI y ASAS^{198,117}.

En cuanto a la APso, se ha establecido la relación de la fatiga con la función física, la calidad de vida y la baja productividad laboral.

Al igual que en la AR, en la EA y en la APso, la fatiga presenta escasa mejoría tras el tratamiento anti-TNF^{199,200}. Esto confirma que la fatiga estaría influenciada por otros diversos factores y no solo por la actividad inflamatoria de la enfermedad.

La fatiga en la esclerosis múltiple ha sido largamente estudiada dada su alta prevalencia²⁰¹. Se ha propuesto que la fatiga tendría una influencia central en donde los neurotransmisores, los receptores NMDA, la alteración de la vía corticomesolímbica y del eje hipotálamo-hipofisiario²⁰² jugarían un rol fundamental. La fatiga en la esclerosis múltiple tendría un ritmo circadiano (empeora a lo largo del día); estaría influenciada por las alteraciones del sueño, la actividad y la severidad de la enfermedad por lo que también se le atribuye un origen periférico²⁰³. En la esclerosis múltiple, al igual que en las enfermedades reumáticas inflamatorias, la relación entre depresión, fatiga y dolor es relevante. También se ha relacionado a la depresión con una hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal con una secundaria alteración de factores inflamatorios neuroendocrinos, todos ellos también implicados en la esclerosis múltiple²⁰¹.

Podría considerarse, tal y como se propone en otros estudios³⁵, que el origen de la fatiga no es específica en la AR, si no que tendría un mecanismo común con otras enfermedades inflamatorias. Su curso no estaría solo influenciado por la actividad de la enfermedad si no que existirían otros factores relacionados como la depresión y ansiedad.

Es importante destacar el papel de la fibromialgia en la AR y la fatiga. Tiene una prevalencia en la AR que aumenta 10 veces en el primer año y 5 veces en el segundo año de evolución de la enfermedad²⁰⁴. Se ha descrito su estrecha relación con el dolor, mas no con la actividad inflamatoria³⁰. En la cohorte ESPOIR la fibromialgia no se recoge como variable independiente, si no, dentro de la variable “comorbilidades”. Este modo de recolección de datos constituye una limitación en el estudio. Por ello, se decide obtener mediante otras variables recogidas, una segunda variable compuesta que permitiría un mejor reconocimiento de los pacientes que podrían tener síntomas de fibromialgia a pesar de no tener un diagnóstico definitivo. Se decidió usar el término “síndrome fibromiálgico en la AR”, definido por Pollard y col¹⁸³ como NAD menos NAT igual o mayor a 7. Esta definición presenta una sensibilidad de 83% y una especificidad del 80%¹⁸³. En nuestra muestra se encontró una prevalencia de 18%, cifra en el límite superior de lo encontrado en estudios previos (14-17%)²⁰⁵.

Está largamente establecida la relación entre la depresión y la fatiga. Por ello se creyó relevante el estudio de la presencia de depresión en la muestra. Al igual que en la fibromialgia, la depresión no fue una variable independiente en la cohorte ESPOIR. Fue recogida dentro de la variable “comorbilidades”. Con la finalidad de evitar omisiones de diagnóstico, se decide usar el término de “distrés psicológico”. Para su definición se usó el cuestionario MHI-5, que incluye escalas de ansiedad y depresión. Es una herramienta de cribado que identifica síntomas de depresión y ansiedad¹⁸² a pesar de no ser considerada una herramienta diagnóstica según el Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)²⁰⁶. En nuestra cohorte, el 46% de pacientes reportaron distrés psicológico según este cuestionario, cifra similar al porcentaje de depresión/ansiedad obtenido en otras cohortes de AR⁹.

No ha sido posible seleccionar a los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren. En la cohorte ESPOIR se usó la validación de síntomas por parte del reumatólogo evaluador. La presencia de xeroftalmia y xerostomía definieron la variable “síntomas de síndrome seco”.

Es importante mencionar que en el estudio se utilizó el EVA-fatiga como herramienta de medida. Para medir la fatiga, una escala simple tal vez no tome en cuenta la naturaleza multidimensional y fluctuante de la fatiga. Sin embargo el EVA-fatiga, en múltiples estudios, ha demostrado ser una herramienta fiable, sensible al cambio y con validez^{16, 136, 138, 139}.

Para finalizar la discusión, se puede decir que el presente estudio de fatiga en AR de inicio, hasta donde se conoce es el mayor tiempo de duración (10 años). Los resultados obtenidos demuestran que los factores al inicio de la AR y los factores predictivos a los 5 años son variados pero fundamentalmente se compone de variables subjetivas y no relacionadas a la actividad de la AR. Resalta la importancia de la presencia de síntomas de síndrome seco y distrés psicológico que juegan un papel protagónico al inicio de la enfermedad y cursan como predictivos de persistencia de fatiga a los 5 y 10 años de evolución. Se ha descrito la existencia de tres trayectorias bien definidas de fatiga a lo largo de los 10 años de evolución. Se ha podido determinar que los factores relacionados con la trayectoria de altos valores de fatiga durante 10 años fueron similares a los obtenidos en la fatiga persistente de 5 años de evolución.

Es interesante remarcar que se ha encontrado que los factores que se relacionan a lo largo de los 10 años, en cada visita de seguimiento, fueron las variables subjetivas, mientras que las variables analíticas o clínicas no tuvieron relación.

Los resultados de la presente tesis, ilustran el origen multifactorial de la fatiga y la gran importancia de comorbilidades como la presencia de depresión/ansiedad y la presencia de sintomatología de síndrome seco. La identificación de factores asociados a la fatiga puede tener relevancia clínica, y hasta en la práctica diaria, ya que puede mejorar el desarrollo de medidas ajustadas a cada paciente.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

-La fatiga es un síntoma frecuente en la artritis reumatoide de inicio y es de origen multifactorial, no puede ser considerada únicamente como resultado de una alteración en la actividad de la enfermedad.

-En el inicio de la enfermedad la fatiga se relaciona con factores centrales. A los 5 años de la enfermedad, la fatiga persistente tiene como factores predictivos independientes a la presencia de síntomas de síndrome seco, el distrés psicológico y la intensidad de la rigidez matutina.

-La trayectoria con valores altos de fatiga tuvieron el menor número de pacientes. Estuvo compuesto predominantemente por mujeres que presentaron al inicio de la enfermedad valores bajos de MHI-5 (que indicaban la presencia de distrés psicológico), mayor duración y mayor grado de rigidez matutina, valores más altos de dolor, de puntuación HAQ, DAS 28, número de interrupciones del sueño debido a la artritis y mayor porcentaje de problemas de sueño.

-Las pacientes mujeres, con síntomas de síndrome seco, con mayores valores en la escala de dolor, menores valores en el cuestionario MHI-5 (mayor distrés psicológico), fueron los pacientes con mayor probabilidad de encontrarse en una trayectoria con altos valores de fatiga con respecto a los valores medios y bajos.

-Durante los 10 años de seguimiento, las trayectorias de fatiga estuvieron relacionadas a las variables subjetivas, mientras que las variables analíticas o clínicas no tuvieron relación.

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

A pesar de ser uno de los síntomas extraarticulares más frecuentes y con gran repercusión para la vida de los pacientes con AR, la evolución de la fatiga en grandes cohortes ha sido poco estudiada. Existe la necesidad de estudios con muestras representativas, diseños específicos y metodología robusta. Con la aparición de nuevas medidas de fatiga como la BRAF MDQ o BRAF NRS (que permitan medir los diferentes aspectos de la fatiga) o la escala FACIT (que permite diferenciar la fatiga física de la mental), se podrían realizar estudios en largas cohortes que permitirían un mejor entendimiento del origen y la evolución de la fatiga en la AR.

En España, los trabajos de investigación sobre fatiga en AR son escasos. Por un lado, Corominas y col²⁰⁷ en un estudio multicéntrico, prospectivo, estudiaron la correlación de la fatiga con los factores psicosociales y factores relacionados con la enfermedad en pacientes con AR tratados con Tocilizumab. Por otro lado, Freites y col²⁰⁸ presentaron en un abstract un estudio transversal de la fatiga realizado en pacientes con AR establecida que recibían tratamiento biológico.

En la actualidad, en el Servicio de Reumatología del Hospital Joan XXIII de Tarragona está trabajando en la elaboración de una base de datos de pacientes con AR establecida en donde se incluye la valoración de fatiga y otras variables de interés, como la alteración del sueño, los antecedentes de depresión, ansiedad, variables analíticas, DAS28, el dolor, entre otros.

A lo largo del 2021 se tiene como la objetivo analizar los datos obtenidos para publicarlos como artículos originales en revistas de impacto en el ámbito de la reumatología. Un primer artículo, corte transversal, se enfocaría en encontrar los factores clínicos y analíticos relacionados con la fatiga en una población española con AR establecida.

El segundo artículo, de tipo longitudinal tendría como objetivo el estudio de la fatiga y su evolución en pacientes con AR establecida que inician tratamiento biológico.

Por ello consideramos que los próximos años serán productivos desde el punto de vista de publicaciones en el ámbito de la fatiga y la AR.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108.
2. Choy EH, Dures E. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:v1-v2.
3. Albayrak Gezer I, Balkarli A, Can B et al. Pain, depression levels, fatigue, sleep quality, and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci* 2017;47:847-53.
4. Bergman MJ, Shahouri SH, Shahouri SS et al. Is fatigue an inflammatory variable in rheumatoid arthritis (RA)? Analyses of fatigue in RA, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:2788-94.
5. Richards SC, Westlake SL. Fatigue in RA. *Rheumatology* 2012;51:1-2.
6. Hewlett S, Nicklin J, Treharne GJ. Fatigue in musculoskeletal conditions. *Arthritis Res UK Top Rev* 2008;6:1.
7. Stebbings S, Treharne GJ. Fatigue in rheumatic disease: an overview. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5:487-502.
8. Parrish BP, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Health Psychol* 2008;27:694-702.
9. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1407-17.
10. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:409-15.
11. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:207-9.
12. Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model (editorial). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1004-6.
13. Repping-Wuts H, Uitterhoeve R, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *Int J Nurs Stud* 2008;45:995-1002.
14. Hewlett S., Cockshott Z., Byron M., Kitchen K., Tipler S., Pope D., Hehir M., et al. Patients' perception of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53:697-702.
15. Pollard LC, Choy HE, Gonzalez J, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology*. 2006;45:885-9.

16. Wolfe F, Michaud K. Proposed metrics for the determination of rheumatoid arthritis outcome and treatment success and failure. *J Rheumatol* 2009;36:27-33.
17. Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-d'Elia H, Jacobsson L, Mannerkorpi K. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med*. 2016 28;48:469-76.
18. Mancuso CA, Rincon M, Sayles W, Paget SA. Psychosocial variables and fatigue: a longitudinal study comparing individuals with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 2006;33:1496–502.
19. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93-9.
20. Minnock P, Bresnihan B. Pain outcome and fatigue levels reported by women with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:S47
21. Rat AC, Pouchot J, Fautrel B, Boumier P, Goupille P, Guillemin F. Factors associated with fatigue in early arthritis: results from a multicenter national french cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1061-9.
22. Van Steenbergen HW, Tsonaka R, Huizinga TW, Boonen A, van der Helm-van Mil AH. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD open*. 2015;1(1):e000041. Epub 2015/10/29.
23. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Goodchild CE, Booth DA, Kitas GD. Predictors of fatigue over 1 year among people with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med* 2008;13:494–504.
24. Van Hoogmoed D, Fransen J, Repping-Wuts H et al. The effect of anti-TNF-a vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2013;42:15_9.
25. Van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1294-302.
26. Thyberg I, Dahlstrom O, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med* 2009;41:904–12.
27. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:269-76.
28. Katz P, Margaretten M, Trupin L. Role of sleep disturbance, depression, obesity, and physical inactivity in fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:81-90.
29. Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res* 2006;60:469–76

30. Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016;55:1786-90
31. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2015;54:9.
32. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2303-10.
33. Tournadre A, Pereira B, Gossec L, Soubrier M, Dougados M. Impact of comorbidities on fatigue in rheumatoid arthritis patients: Results from a nurse-led program for comorbidities management (COMEDRA). *Joint Bone Spine*. 2019;86:55-60.
34. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. New insights into the experience of fatigue among patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:895-7.
35. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 5):v29-v34
36. Nikolaus S, Bode C, Taal E, et al. Fatigue and factors relating to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Am Coll Rheumatol* 2013;65:1128-46.
37. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16:377-83
38. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659-72
39. Alamanos, Y., Voulgari, P.V., and Drosos, A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 36, 182-188.
40. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:88-95.
41. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, Davis JM 3rd, Hunder GG, Therneau TM, Gabriel SE. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63:633-9.
42. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:405-26.
43. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1441-6.

44. Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis—a rapid expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010;68:179-82.
45. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-81.
46. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, et al. Association of pr-miRNA146a rs2910164 and pre-miRNA-499 rs3746444 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* 2013;7:287-91.
47. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466-71.
48. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and pregnancy-induced amelioration of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 1993
49. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskig L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64 :1588-94
50. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlind M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006;33:1069-74
51. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2005-13.
52. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2009;20:896-901.
53. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2004;31:1310-9.
54. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008;35:70-76. 15.
55. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, et al. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:727-730.
56. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1163-1167. doi:10.1136/ard.2005.049676.
57. Ruiz-Esquivel V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2012;8:342-350. 17.

58. Ruiz-Esquide V, Gómara MJ, Peinado VI, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Rheumatol*. 2012;31:1047-1050.
59. Mankia K, Emery P. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):779-88. doi: 10.1002/art.39603. PMID: 26814677.
60. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
61. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:357-360.
62. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
63. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5-9.
64. Finckh A, Escher M, Liang MH, Bansback N. Preventive Treatments for Rheumatoid Arthritis: Issues Regarding Patient Preferences. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:51.
65. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roodman HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
66. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007;56:433-40.
67. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:722-727.
68. Cojocaru M, Cojocaru I, Silosi I, Vrabie C, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2010;5:286-9
69. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1988;351:581-5.
70. Nolla JM, Juanola X, Valverde J, Roig Escofet D, Pagerols X, Servitge O. Arthritis in acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome). *Ann Rheumatic Dis* 1990;49:135.

71. Silman AJ, Ollier WER, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in RA patients and their families *Br J Rheumatol* 1989;28:18-21.
72. Al-Awadi AM, Olusi SO, AL-Zaid NS, Prabha K, AL-ALI N, AL-Jarallah KH et al. Prevalence of hypothyroidism among Arabs with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:472-82.
73. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Zivković M, Dorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323-327. doi:10.17305/bjbms.2010.2680.
74. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease). A clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Intern Med* 1963;58:102-23.
75. MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Kippel JH, Zvaifler NH, O' Rourke RA. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann J Med*;1977;63:890-6.
76. Gravelle EM, Crosn JM, Coblyn JS, Pinkusas GS, Weinblatt ME,. Rheumatoid aortitis:a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine* 1989;68:95-106.
77. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart conduction system in rheumatoid arthritis with complete atrioventricular block. *Ann Heart J* 1975;90:78-83.
78. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extrarticular rheumatoid arthritis:prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999;38:668-74.
79. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(5):251-9.
80. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):561-571.
81. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):571-584. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.008. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30274624.
82. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci.* 2011 Feb;56(2):295-302.
83. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, et al. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53:145-152
84. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 ;75:3-15.
85. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados 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.

86. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
87. Tugwell P, Boers M. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. OMERACT Committee. *J Rheumatol.* 1993;20:555-6.
88. Kirwan J, Heiberg T, Hewlett S, Hughes R, Kvien T, Ahlmèn M, et al. Outcomes from the Patient Perspective Workshop at OMERACT 6. *J Rheumatol.* 2003;30:868-72.
89. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, Hazes M, Richards P, Saag K, Suarez-Almazor M, Wells G, Hewlett S. Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1174-7.
90. Sociedad Española de Reumatología. Fundación Fer. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide (GUIPCAR) 2011. Disponible en: [http://www. ser.es/guipcar/](http://www.ser.es/guipcar/). Último acceso: 17 de mayo de 2016.
91. Van Tuyl LH, Boers M. Patient-reported outcomes in core domain sets for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:705-12.
92. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DP et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1296-301.
93. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5 Suppl 85):S-75-9.
94. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol.* 1994 Aug;33(8):765-8.
95. FDA. RA Guidance document: guidance for industry clinical development programs for drugs devices and biological products for the treatment of Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071579.pdf>.
96. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404-13.
97. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):763-6.

98. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med.* 1986 Jan;15(1):74-81
99. Mead GE, Graham C, Dorman P, Bruins SK, Lewis SC, Dennis MS, Sandercock PA; UK Collaborators of IST. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PLoS One.* 2011 Mar 18;6(3):e16988.
100. Petrie KJ, Faasse K, Crichton F, et al How common are symptoms? Evidence from a New Zealand national telephone survey. *BMJ Open* 2014;4:e005374
101. Nicassio PM, Ormseth SR, Custodio MK et al. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:1807-13.
102. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology* 2011;50:100918.
103. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM et al. Fatigue in rheumatoid arthritis patients: association with sleep quality, mood status, and disease activity. *Reumatol Clin* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.010> (date last assessed, 11 September 2019).
104. Geenen, Rinie, and Emma Dures. "A biopsychosocial network model of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 58, Suppl 5 (2019): v10-v21.
105. Garip Y, Eser F, Aktekin LA, Bodur H. Fatigue in rheumatoid arthritis: association with severity of pain, disease activity and functional status. *Acta Reumatol Port* 2011;36:364-9.
106. Geenen R, Newman S, Bossema ER, Vriezেকolk JE, Boelen PA. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:305-19.
107. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1851-7.
108. Franklin AL, Harrell TH. Impact of fatigue on psychological outcomes in adults living with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 2013;62:203-9.
109. Hoogmoed I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, Van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2004;51:578-85.
110. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N. What is fatigue? Pathological and nonpathological fatigue. *P Hoogmoed M R.* 2010;2:327-31.
111. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci* 2000;99:18.
112. Zielinski M, Systrom D, Rose N. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1827.

113. Zautra AJ, Fasman R, Parish BP, Davis MC. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain* 2007;128:12835
114. Dagfinrud H1, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum.* 2005 15;53:5-11.
115. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, Siebert S. Fatigue in ankylosing spondylitis: treatment should focus on pain management. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Feb;42(4):361-7.
116. Li, Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, Berrada Ghziouel K, Bahiri R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. *Rheumatol Int.* 2012 Jul;32(7):2117-24.
117. Li T, Zhou L, Zhao H, Song J, Wang X, Liu S, Xu H. Fatigue in Ankylosing Spondylitis Is Associated With Psychological Factors and Brain Gray Matter. *Front Med (Lausanne).* 2019 Nov 21;6:271
118. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Fatigue - an underestimated symptom in psoriatic arthritis. *Reumatologia.* 2017;55(3):125-130. doi:10.5114/reum.2017.68911.
119. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *PM R.* 2010;2:384-92.
120. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):539-548.
121. Choy E, de Wit M, et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1174-7.
122. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadello S, Carmona L, Daurès JP, de Wit M, Dijkmans BA, Englbrecht M, Gunendi Z, Heiberg T, Kirwan JR, Mola EM, Matucci-Cerinic M, Otsa K, Schett G, Sokka T, Wells GA, Aanerud GJ, Celano A, Dudkin A, Hernandez C, Koutsogianni K, Akca FN, Petre AM, Richards P, Scholte-Voshaar M, Von Krause G, Kvien TK. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1680-5.
123. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):647-656. doi:10.1002/acr.20151
124. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:581–92.

125. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, et al. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2016;45:255–61.
126. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of Inflammation in Human Fatigue: Relevance of Multidimensional Assessments and Potential Neuronal Mechanisms. *Front Immunol*. 2017;8:21. Published 2017 Jan 20. doi:10.3389/fimmu.2017.00021.
127. Yang T, Yang Y, Wang D, et al. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):213. Published 2019 Jun 28. doi:10.1186/s12967-019-1948-6.
128. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008;22:24-32.
129. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2019;pii: kez274.
130. Demmelmaier I, Pettersson S, Nordgren B, Dufour AB, Opava CH. Associations between fatigue and physical capacity in people moderately affected by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38:2147-55.
131. Goodchild CE, Treharne GJ, Booth DA, Bowman SJ. Daytime patterning of fatigue and its associations with the previous night's discomfort and poor sleep among women with primary Sjogren's syndrome or rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2010;8:107-17.
132. Mancuso CA, Rincon M, Sayles W, Paget SA. Longitudinal study of negative workplace events among employed rheumatoid arthritis patients and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 958– 64.
133. Druce K. The longitudinal course of fatigue in rheumatoid arthritis: results from de Norfolk arthritis register. *J Rheumatol*. 2015;42:2059-65.
134. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A et al. Fatigue and severity of rheumatoid arthritis in Moroccan patients. *Rheumatol Int* 2012;32:1901-7.
135. Santos EJM, Duarte C, da Silva JAP, Ferreira RJO. The impact of fatigue in rheumatoid arthritis and the challenges of its assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 5):v3-v9.
136. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL)

- Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken) Suppl.* 2011 Nov;63 Suppl 11:263-86.
137. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol.* 2004;31:1896-902.
138. Diniz LR, Balsamo S, de Souza TY et al. Measuring fatigue with multiple instruments in a Brazilian cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol* 2017;57:431-7.
139. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr 15;57(3):429-39.
140. Souza ACd, Alexandre NMC, Guirardello EB.. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiol Serv Saude* 2017;26:649-59.
141. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Donders R et al. A multidimensional 'path analysis' model of factors explaining fatigue in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:200-6.
142. Oncu J, Bas, og̃ lu F, Kuran B. A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33:3031-7.
143. Campbell RCJ, Batley M, Hammond A et al. The impact of disease activity, pain, disability and treatments on fatigue in established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:717-22.
144. Riemsma RP, Rasker JJ, Taal E, Griep EN, Wouters JM, Wiegman O. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *Br J Rheumatol* 1998;37:1042-6.
145. Grøn KL, Ørnbjerg LM, Hetland ML et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the quest-RA programme. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:869-77.
146. Twigg S, Hensor EMA, Freeston J et al. Effect of fatigue, older age, higher body mass index, and female sex on disability in early rheumatoid arthritis in the treatment-totarget era. *Arthritis Care Res* 2018;70:361-8.
147. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2230-7.
148. Koike T, Kazuma K, Kawamura S. The relationship between fatigue, coping behavior, and inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2000;10:141-9.
149. Jump RL, Fifield J, Tennen H, Reisine S, Giuliano AJ. History of affective disorder and the experience of fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:239-45.

150. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J et al. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study to evaluate the Bristol rheumatoid arthritis fatigue multi-dimensional questionnaire, visual analog scales, and numerical rating scales. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1559-68.
151. Xu NL, Zhao S, Xue HX et al. Associations of perceived social support and positive psychological resources with fatigue symptom in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017;12:e0173293.
152. Sturgeon J, Finan P, Zautra A. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12: 532–42
153. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:60-8.
154. Colak, S. et al. "The relationship between bristol rheumatoid arthritis fatigue scales and disease activity of patients with rheumatoid arthritis." *Clinical Rheumatology* 2018;37:2927-2932.
155. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin.* 2006;24:441-60.
156. Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:664-70.
157. Gossec L, Ahdjoudj S, Alemao E, Strand V. Improvements in fatigue in 1536 patients with rheumatoid arthritis and correlation with other treatment outcomes: a post hoc analysis of three randomized controlled trials of abatacept. *Rheumatol Ther* 2017;4:99-109.
158. Genty M, Combe B, Kostine M et al. Improvement of fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: relationship with sleep disorders, depression and clinical efficacy. A prospective, multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:85-92.
159. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 5):v51-v55. doi:10.1093/rheumatology/kez389
160. Groth Madsen S, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2016;45:255-61.
161. Turan Y, Kocaaga Z, Kocyigit H et al. Correlation of fatigue with clinical parameters and quality of life in rheumatoid arthritis. *Turk J Rheumatol* 2010;25:63-7.
162. Munsterman T, Takken T, Wittink H. Low aerobic capacity and physical activity not associated with fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Rehabil Med* 2013;45:164-9.

163. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GLR, Doornen LJP, Bijlsma JWJ. Diurnal courses of cortisol, pain, fatigue, negative mood, and stiffness in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Int J Behav Med* 2000;7:353-71.
164. Egsmose EL, Madsen OR. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1187-94.
165. Novaes GS, Perez MO, Beraldo MBB, Pinto CRC, Gianini RJ. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively. *Rev Bras Reumatol* 2011;51:447-55.
166. Olsen CL, Lie E, Kvien TK, Zangi HA. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 ;68:1043-8.
167. Szady P, Baczyk G, Kozłowska K. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission. *Reumatologia* 2017;55:65.
168. Tack BB. Self-reported fatigue in rheumatoid arthritis. A pilot study. *Arthritis Care Res* 1990;3:154-7.
169. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Examining Changes in Central and Peripheral Pain as Mediators of Fatigue Improvement: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul;68(7):922-6. doi: 10.1002/acr.22803. PMID: 26605992.
170. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol*. 1995;22:639-43. 5.
171. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep* 2012;35:53743.
172. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
173. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11:37
174. Berridge KC. Evolving Concepts of Emotion and Motivation. *Front Psychol*. 2018;9:1647. Published 2018 Sep 7. doi:10.3389/fpsyg.2018.01647
175. Walter MJM, Kuijper TM, Hazes JMW, Weel AE, Luime JJ. Fatigue in early, intensively treated and tight-controlled rheumatoid arthritis patients is frequent and persistent: a prospective study. *Rheumatol Int*. 2018; 38: 1643–50.

176. Gok Metin Z, Ozdemir L. The effects of aromatherapy massage and reflexology on pain and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2016;17:140-9.
177. Minnock P, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O, McKee G. Factors that influence fatigue status in patients with severe rheumatoid arthritis (RA) and good disease outcome following 6 months of TNF inhibitor therapy: a comparative analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1857-1865. doi:10.1007/s10067-015-3088-6
178. Almeida C, Choy EHS, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, Pollock J, Christensen R. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD008334.
179. Combe B, Rincheval N. Early lessons from the recent-onset rheumatoid arthritis cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine*. 2015;82:13-7.
180. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, Dougados M et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74:440-5.
181. Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, John U. Screening for mental health: validity of the MHI-5 using DSM-IV axis I psychiatric disorders as gold standard. *Psychiatry Res* 2001;105:243_53.
182. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA et al. Performance of a five-item mental health screening test. *Med Care* 1991;29:169-76.
183. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):924-8.
184. Hifinger M, Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, Gossec L, Boonen A. In rheumatoid arthritis, country of residence has an important influence on fatigue: results from the multinational COMORA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):735-44. doi: 10.1093/rheumatology/kev395. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26683195.
185. Hewlett S, Carr M, Ryan S, Kirwan J, Richards P, Carr A, et al. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: how important are they? *Musculoskeletal Care* 2005;3:131-42.
186. Rodríguez-Muguruza S, Combe B, Guillemin F, Fautrel B, Olive A, Marsal S, Valero O, Rincheval N, Lukas C. Predictors of fatigue and persistent fatigue in early rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study, data from the ESPOIR cohort. *Scand J Rheumatol*. 2020 ;49:259-266.
187. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:291-5.
188. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjögren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med*. 1992;40:125-34.

189. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1780–7.
190. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2013;52:2136–48.
191. Marin H, Menza MA. The management of fatigue in depressed patients. *Essent Psychopharmacol.* 2005;6:185–92.
192. Marin H, Menza MA. Specific treatment of residual fatigue in depressed patients. *Psychiatry (Edgmont).* 2004;1:12–8. 252
193. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR, Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Front Immunol* 2019;10:1827.
194. Provan SA, Michelsen B, Sexton J, Uhlig T, Hammer HB. Trajectories of fatigue in actively treated patients with established rheumatoid arthritis starting biologic DMARD therapy. *RMD Open.* 2020 Nov;6(3):e001372. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001372. PMID: 33214326.
195. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(2):217-227. doi:10.2217/IJR.12.4
196. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Castell S, Castro F, Ojeda F, Carbonell J. Prevalence and factors associated with fatigue in female patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc).* 2018 Nov 9;151(9):353-358.
197. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J Rheumatol.* 2015 Dec;42(12):2354-60. doi: 10.3899/jrheum.150463. Epub 2015 Nov 1. PMID: 26523020.
198. Gossec L, Dougados M, D'Agostino MA, Fautrel B. Fatigue in early axial spondyloarthritis. Results from the French DESIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2016 Jul;83(4):427-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.012. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26709252.
199. Strand V, Deodhar A, Alten R, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, Gandhi KK, Jugl SM, Conaghan PG. Pain and Fatigue in Patients With Ankylosing Spondylitis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Multinational Real-World Findings. *J Clin Rheumatol.* 2020 Aug 20. doi: 10.1097/RHU.0000000000001544. Epub ahead of print. PMID: 32826654.
200. Conaghan PG, Alten R, Deodhar A, et al. Relationship of pain and fatigue with health-related quality of life and work in patients with psoriatic arthritis on TNFi: results of a multi-national real-world study. *RMD Open* 2020;6:e001240. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001240
201. Schließert J, Oertel FC, Cooper G, Brandt AU, Bellmann-Strobl J. Longitudinal analysis of primary and secondary factors related to fatigue in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2020 Nov 13. doi: 10.1007/s13760-020-01545-6. Epub ahead of print. PMID: 33185857.

202. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, Ploner M. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler*. 2020 Nov 12;1352458520972279.. Epub ahead of print. PMID: 33179588.
203. Newland P, Starkweather A, Sorenson M. Central fatigue in multiple sclerosis: a review of the literature. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(4):386-399. doi:10.1080/10790268.2016.1168587
204. Lee, Yvonne C et al. "Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 72,6 (2013): 949-54. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201506.
205. Durán J, Combe B, Niu J, Rincheval N, Gaujoux-Viala C, Felson DT. The effect on treatment response of fibromyalgic symptoms in early rheumatoid arthritis patients: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2166-70. doi: 10.1093/rheumatology/kev254. Epub 2015 Jul 14. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1244. PMID: 26175470; PMCID: PMC4861641.
206. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association, 1994.
207. Corominas H, Alegre C, Narváez J, et al. Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e15947.
208. Freites Nuñez D, León L, Redondo M, Vadillo Font C, Lois P, Mucientes Ruiz A, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández Gutiérrez B, Jover Jover J, Abasolo Alcazar I. Patterns of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients Who Received Biological and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).