

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

DIVISION DE POSGRADO

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

*Artritis reumatoide de inicio temprano: análisis de progresión
radiológica y clínica en dos grupos de tratamiento: Doxiciclina, Metotrexato,
cloroquina y prednisona vs metotrexato, cloroquina y prednisona.*

Tesis para obtener el GRADO de Especialista en Reumatología

Presenta:

Dr. Juan Jorge Díaz Rodríguez

Asesor de Tesis:

Dra. María de Lourdes Olguín Ortega

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología

México, D.F., Noviembre de 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Arenas Osuna

Jefe de División de Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Juan Manuel Miranda Limón

Profesor Titular del Curso de Especialización en Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Juan Jorge Díaz Rodríguez

Medico residente de Reumatología

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos	4
Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Material y Método.....	11
Resultados	20
Discusión	35
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexos	45

RESUMEN

Artritis reumatoide de inicio temprano: análisis de progresión radiológica y clínica en dos grupos de tratamiento: Doxiciclina, Metotrexato, cloroquina y prednisona vs metotrexato, cloroquina y prednisona.

Objetivo. Evaluar eficacia radiológica y clínica de la doxiciclina agregada a triple esquema inductor de remisión en Artritis Reumatoide (AR) de inicio temprano.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 22 pacientes activos con AR de inicio temprano, de hasta 2 años de evolución del Departamento de Reumatología en un ensayo clínico controlado abierto, aleatorizándose 1:1 para recibir metotrexato (10-20 mg/semana), cloroquina (150 mg/día), prednisona (7.5 mg/día) y doxiciclina (100 mg/día), (grupo I); mismo esquema sin doxiciclina (grupo II). Evaluaciones: basal, 3 y 6 meses; medidas de desenlace DAS28, ACR20, 50 y 70; y evaluación radiológica basal y 6 meses por Sharp/van der Heidje. El análisis estadístico incluyó *t de Student* y varianza de Friedman.

Resultados. Se evaluaron 22 mujeres, con edad media de 37.9 ± 9.8 y 44 ± 11 años, y evolución media de la enfermedad de 6.9 ± 4.5 y 8.6 ± 5.1 meses, respectivamente. Los resultados basales y 6 meses fueron respectivamente, para el grupo I: DAS28 5.9 ± 1.5 y 2.9 ± 0.7 ; HAQ 2.1 ± 0.8 y 1.5 ± 0.9 ; ACR50 36 y 63.6; y Sharp Van der Heidje de 36.9 ± 6.1 y 37.4 ± 5.2 . Para el grupo II: DAS28 6.1 ± 1.3 y 2.7 ± 1.2 ; HAQ 1.5 ± 0.9 y 0.66 ± 0.3 ; ACR50 18 y 63.6; y score Sharp Van der Heidje 43.1 ± 14.7 . No existiendo diferencias significativas clínicas ni radiológicas entre ambos grupos.

Conclusiones: La doxiciclina aunada al triple esquema de inductores en AR de inicio reciente no ofrece mayor beneficio.

Palabres clave: *Artritis Reumatoide de inicio temprano, doxiciclina, Sharp van der Heidje.*

ABSTRACT

Early beginning Rheumatoid arthritis: analysis of radiological and clinical progression in two groups of treatment: Doxycyclina, Methotrexate, chloroquine and prednisone versus methotrexate, chloroquine and prednisone.

Dr. J. Jorge Díaz Rodríguez , Dra. Lourdes Olguín Ortega,

Dra. Norma Raquel Galindo Ramos.

Objective. To early evaluate radiological and clinical effectiveness of the doxycyclina added to triple inductive scheme of remission Rheumatoid Arthritis (RA) of early beginning.

Patients and methods. 22 active patients with RA of early beginning included themselves, of up to 2 years of evolution of the Department of Reumatología in an open controlled clinical test, randomizing 1:1 to receive methotrexate (10-20 mg/semana), chloroquine (150 mg/día), prednisone (7,5 mg/día) and doxycycline (100 mg/día), (group I); same scheme without doxycycline (group II). Assesment: basal, 3 and 6 months; measures of outcome DAS28, ACR20, 50 and 70; and basal radiological evaluation and 6 months by Sharp/van der Heidje. The statistical analysis included t of Student and variance of Friedman.

Results. 22 women evaluated themselves, with average age of 37.9 ± 9.8 and 44 ± 11 years, and average evolution of the disease of 6.9 ± 4.5 and 8.6 ± 5.1 months, respectively. The basal results and 6 months were respectively, for group I: DAS28 5.9 ± 1.5 and 2.9 ± 0.7 ; HAQ 2.1 ± 0.8 and 1.5 ± 0.9 ; ACR50 36 and 63.6; and Sharp Van der Heidje of 36.9 ± 6.1 and 37.4 ± 5.2 . For group II: DAS28 6.1 ± 1.3 and 2.7 ± 1.2 ; HAQ 1.5 ± 0.9 and 0.66 ± 0.3 ; ACR50 18 and 63.6; and score Sharp Van der Heidje 43.1 ± 14.7 . Not existing clinical nor radiological significant differences between both groups.

Conclusions: The doxycycline combined to the triple scheme of inducers in AR of recent beginning does not offer greater benefit.

Key words: *Early beginning Reumatoid arthritis, doxycycline, Sharp van der Heidje score.*

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR), es una patología debilitante que afecta a 1% de la población general. La patogénesis es compleja y comprendida de forma incompleta. La inflamación crónica lleva a daño articular con deformidad progresiva e incapacidad en los pacientes, de ahí que la intervención temprana con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sean benéficos en la incapacidad a largo plazo, por efecto inmunomodulador, reduciendo la actividad y progresión del daño articular. Los FARME comúnmente usados incluyen Metotrexato, sulfasalazina y antimaláricos, estableciéndose el beneficio en términos de reducción en actividad de la enfermedad y daño con estas drogas.(1)

Los agentes biológicos infliximab y etanercept han mostrado reducciones en la actividad de la enfermedad además de aminorar el daño estructural. Sin embargo existen reportes sobre potenciales efectos adversos con estos agentes, particularmente el riesgo de infección y la reactivación de tuberculosis latente(2). Otros inconvenientes de estos fármacos incluyen su alto costo. (1)

Hace casi un siglo, Osler propuso una etiología infecciosa para AR. La Sulfasalazina probó ser un efectivo FARME para AR teniendo propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas, cuyo componente salicilato tiene como blanco la inflamación articular y la sulfonamida con función de erradicar infecciones subyacentes. Así otros antibióticos se han utilizado incluyendo dapsona, ceftriaxona, metronidazol y rifampicina (3 -5).

La tetraciclina fue utilizada por primera vez para AR en 1971, para erradicación de infección por micoplasma, implicada en ese entonces en la patogénesis de la

enfermedad. A principio de los 90s algunos estudios abiertos sugirieron un posible efecto benéfico de la minociclina en el tratamiento de la AR.(6,7)

Las tetraciclinas, en particular minociclina y doxiciclina tienen actividad antiinflamatoria independiente de sus propiedades antimicrobianas. Amin y cols. demostraron que estos dos fármacos infrarregulan la sintetasa de oxido nítrico tipo 2, importante mediador en la degradación del colágeno. Además, éstos tienen efecto supresor directo sobre la función de las células T y B (8-10) inhiben la metaloproteinasa de matriz (MMP) 1 y 11, limitando con ello la degradación de cartílago y actividad de colagenasa.(11,12)

La estromelicina 1 o metaloproteinasa de matriz (MMP)-3, es una enzima con amplia especificidad de sustrato, capaz de degradar los componentes de la matriz extracelular como proteoglicanos, laminina, fibronectina, colágeno tipo IV y otros colágenos desnaturalizados. Además de esta degradación, la MMP-3 puede activar otras colagenasas como la metaloproteinasa 1 (MMP-1), por proteólisis de la proenzima inactiva dentro de este estado activo. La expresión de MMP-3 con otras metaloproteinasas como la MMP-1 y MMP-9 se incrementa en enfermedades articulares inflamatorias incluyendo artritis reumatoide (AR), artritis seronegativa y gota. (13). Además los niveles incrementados de MMP-3 han sido encontrados en líquido sinovial (14,15) y suero de pacientes con AR.(16,17).

Las metaloproteinasas de matriz tales como MMP-3 (estromelisina) y MMP-1 (colagenasa-1) han sido estudiadas por su capacidad para predecir progresión de artritis reumatoide (AR) ,en términos de daño articular. Estudios tempranos han fallado al demostrar correlación entre niveles MMP-3 y MMP-1 y la progresión de AR en términos de daño articular. (17-19). Tres estudios más recientes sugieren el rol de estos marcadores en enfermedad temprana (20-22). M.J. Green y cols. Al respecto estudiaron

a 98 pacientes con AR temprana de menos de 12 meses de duración y 20 controles normales de quienes obtuvieron muestras basales para evaluación de anticuerpos por ELISA para MMP-1 y MMP-3, los cuales correlacionaron significativamente con PCR basal, puntuación de HAQ y de Larsen, concluyendo que estos niveles correlacionan con la actividad de la enfermedad además de predecir consecuencias funcionales y radiológicas en AR temprana no tratada. (23).

A. So y cols. Observaron correlación significativa entre los niveles séricos de MMP-3, VSG y PCR en pacientes con AR de más de 5 años de evolución. (13).

En cuanto a manejo en inicio temprano de AR:

El metotrexato ha mostrado ser efectivo como agente de primera línea. (24-26).

A pesar de su eficacia como monoterapia, la terapia combinada ha mostrado ser efectiva en pacientes con AR temprana. Series recientes de reumatólogos de Estados Unidos revelaron un incremento en la tendencia de la utilización de terapia combinada y terapia temprana.

En cuanto a estudios clínicos controlados, doble ciego, la eficacia de la tetraciclina ha sido más significativa en pacientes con AR temprana que en AR avanzada (27).

La minociclina también se ha utilizado en AR temprana y ha mostrado ser superior al placebo y a la hidroxicloroquina. (28-29). La hiperpigmentación y el temblor sin embargo se han asociado a su uso. Por lo anterior y en un intento de bajar costos se han utilizado como alternativas tetraciclina del tipo de doxiciclina (30).

Además James R. O'Dell y cols. encontró en pacientes con AR temprana seropositiva que la terapia inicial con metotrexato más doxiciclina fue superior (en base a respuesta de ACR 50) al manejo solo con metotrexato, con respuestas semejantes de doxiciclina a dosis altas y bajas, sugiriendo que el efecto antimetaloproteinasa es más importante que el efecto antibacteriano. (30).

Sin embargo en estudios doble ciego controlados con placebo que evidencian mejoría sintomática en pacientes manejados con minociclina, además de reducción en la actividad, la progresión del daño articular no se redujo significativamente. (31-32).

Respecto a progresión radiológica en pacientes con AR tratados con tetraciclinas se han realizado estudios como el MIRA (Minociclina en AR) en el cual se evaluó progresión de erosiones y estrechamiento de espacio articular, concluyéndose que no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con minociclina y aquéllos con placebo. Estos pacientes promediaron AR de 8 años de evolución (32), no habiendo estudios suficientes en la actualidad de manejo de AR temprana con doxiciclina para evaluar progresión radiológica.

El presente estudio tiene como objetivo determinar si existen diferencias en la progresión clínica y radiológica de pacientes con artritis reumatoide temprana en 2 grupos de tratamiento: uno con prednisona, cloroquina y metotrexato y otro con este manejo aunado a doxiciclina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo seleccionando de acuerdo a tamaño de la muestra, 22 pacientes de ambos sexos de entre 18 y 60 años de edad captados en la consulta externa del departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, que bajo consentimiento informado aceptaron participar en el estudio, el cual se apegó a la declaración de Helsinki, el cual fue aceptado ante el comité de ética local; con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) en base a criterios del ACR (Colegio Americano de Reumatología) de 1987, catalogada como temprana, según la EACs (Clínica de Artritis Reumatoide Temprana especializada) de acuerdo a un tiempo menor de 2 años de evolución; activa de acuerdo a criterios de la ACR, que contemplan : 1. Más de 3 articulaciones inflamadas, 2. Sensibilidad articular a palpación y movimiento, 3. VSG (velocidad de sedimentación globular) >30 en mujeres y >20 en hombres, 4. Escala Visual análoga (EVA) de dolor >40 en escala de 0-100 sin tratamiento previo, a quienes se dio tratamiento vía oral (VO) con Metotrexate hasta 20mg vía oral semanal (de acuerdo a evolución clínica y con dosis inicial de 10mg por semana), cloroquina 150mg cada 24 horas, como FARME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad), aunado a terapia puente con prednisona, como inductor de remisión, a dosis de 7.5mg VO cada 24 horas, con reducción progresiva hasta suspensión en base a evolución. Asimismo se indicó dosis de paracetamol 500mg VO y diclofenaco 100mg VO solo por razón necesaria, así como 5mg VO cada 24 horas de ácido fólico. Los paciente se aleatorizaron mediante tabla de números aleatorios para recibir tratamiento con 100mg

VO cada 24 horas de doxiciclina. Se dio seguimiento trimestral de los pacientes por espacio de 6 meses, y de acuerdo a recomendaciones del estudio TICORA (33)

Criterios de Evaluación Clínica:

Das 28. Que evaluó dolor y tumefacción en 28 articulaciones, Velocidad de sedimentación globular (VSG), la evaluación global de la enfermedad hecha por el paciente.

Respuesta de ACR20, 50: 20% y 50% de mejoría respectivamente en conteo de articulaciones con artritis y dolor, además de 20% o 50% de mejoría en 3 de los siguientes 5 parámetros: 1. Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, 2. Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, 3. Evaluación del dolor por el paciente sobre una EVA de 100mm, 4. HAQ (cuestionario de evaluación de la salud), y 5. VSG (velocidad de sedimentación globular).

Las pruebas de laboratorio que ayudaron para la obtención de parámetros fueron: Biometría Hemática (BH) la cual incluye VSG, PCR obtenida por ELISA, Factor Reumatoide (FR) obtenido por nefelometría (esto en la valoración inicial o basal), Química sanguínea (QS), así como la realización basal de Anticuerpos antinucleares (ANA), como forma de tamizaje para descartar LES, obtenidos por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en sustrato Hep-2. (células de Carcinoma laríngeo de ratón)

Evaluación Radiológica:

Se llevó a cabo evaluando la progresión radiológica por radiografías posteroanterior (PA) de manos y pies (estas de forma basal y semestral), obtenidas mediante aparato convencional de rayos X. Los sets de radiografías fueron evaluados por Radiólogo cegado a los grupos de tratamiento del Hospital CMN La Raza, quienes estuvieron cegados a la evaluación radiológica.

La progresión radiológica se evaluó mediante score de Sharp/van der Heidje (34)

Tipo de estudio

- A. Por el control de la maniobra por el investigador
 - a. Experimental
- B. Por la captación de información
 - a. Prospectivo
- C. Por la medición del fenómeno en el tiempo
 - a. Longitudinal
- D. Por la presencia de un grupo control
 - a. Comparativo
- E. Por la ceguedad en la evaluación y aplicación de las maniobras
 - a. Estudio clínico controlado abierto

Grupos de estudio

Grupo I:

- 11 pacientes de ambos sexos de 18 a 60 años de edad
- AR temprana menor a 2 años de evolución (de acuerdo con criterios de la ara 1987 y criterios de AR temprana según EAC)
- Inicio de tratamiento:
 - metotrexato dosis maxima 20mg vía oral (vo) semanal, dosis inicial de 15mg
 - cloroquina 150mg vo cada24 horas
 - prednisona 7.5mg vo cada 24 horas (terapia puente a reducción).
 - doxiciclina 100mg vo cada 24 horas

Grupo II:

- 11 pacientes de ambos sexos de 18 a 60 años de edad

- AR temprana menor de 2 años de evolución (de acuerdo con criterios de la ARA 1987 y criterios de AR temprana de la sociedad española de reumatología).
- Inicio de tratamiento:
 - metotrexato dosis maxima 20mg vo semanal
 - cloroquina 150mg vo cada24 horas
 - prednisona 7.5mg vo cada 24 horas (terapia puente a reducción).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos
2. Edades de 18 a 60 años de edad
3. Cumpliendo criterios de AR (ARA)
4. AR Activa (De acuerdo a criterios de ACR)
4. Inicio de la enfermedad de menos de 2 años de diagnóstico
5. Captados en la CE de Reumatología Hospital de Especialidades CMN La Raza.
6. Pacientes que den su consentimiento para la realización del estudio.

Criterios de no inclusión

1. Embarazo
2. Lactancia
3. Desnutrición
4. Pacientes tratados previamente con FARME, esteroide o biológico (anti-TNF), dentro de las 4 semanas previas a su captación.
5. Insuficiencia Renal
6. Insuficiencia Hepática y/o alcoholismo crónico
7. Neuropatía Crónica
8. Úlcera gástrica o duodenal
9. Antecedente de efectos adversos a alguno de los fármacos.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que deseen abandonar el estudio
2. Pacientes que presenten intolerancia a los fármacos administrados.
3. Pacientes que se embaracen durante el estudio
4. Desarrollo de insuficiencia Renal o Hepática
5. Desarrollo de efectos adversos a los fármacos administrados.

Tamaño de la muestra

En base a frecuencia en la población de pacientes con AR temprana en la Consulta Externa del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza.

- ✓ Tamaño de la población 50
- ✓ % hipotético de frecuencia del factor (temprano con criterios de inclusión): 1%
- ✓ Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%): 5%
- ✓ Efecto del diseño: 1

Nivel de Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95	12

Tamaño de muestra $n = \frac{DEFF * Np(1-p)}{((d2/Z21-a/2*(N-1)+p*(1-p))}$

Tamaño de la muestra

Nivel de significancia (1-alfa)	80
Poder (1-b,% de oportunidad de detección)	70
Tasa de tamaño de la muestra, No expuesta/Expuesta	1
% de respuesta en no expuestos	66
% de respuesta en expuestos	96
Odds Ratio	12
Tasa Riesgo/Prevalencia	1.5
Diferencia Riesgo/Prevalencia	30
Tamaño de muestra expuesta	10
Tamaño de muestra no expuesta	10
Total de tamaño de la muestra:	20

Definición de variables

A) Variable independiente

1. Tratamiento doxiciclina

- Tipo de variable: Nominal dicotómica
- Definición Conceptual
 - Doxiciclina: Fármaco, antibiótico de la familia de las tetraciclinas, inhibidor de metaloproteinasas de matriz, con mecanismo de acción de inhibir la síntesis proteica de la subunidad 30S de la membrana celular.
- Definición Operacional
 - Doxiciclina: Antibiótico de la familia de las tetraciclinas con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras al inhibir las metaloproteinasas de matriz y suprimir las funciones de las células T y B a dosis mayores de 25mg.
 1. Se utilizará en el presente estudio la presentación en cápsulas de 100mg cada 24hrs por seis meses.

B) Variables dependientes

1. Progresión radiológica de artritis reumatoide temprana.

- Tipo de Variable: Cuantitativa de Intervalo
- Definición Conceptual:
 - Progresión Radiológica: Tasa de progresión de la enfermedad en base a cambios en el score radiológico de Sharp/van der Heijde entre radiografía basal y radiografía a los 6 meses de estudio.
- Definición Operacional:

- Se calificará como progresión radiológica a la diferencia entre el score obtenido durante la última valoración (6 meses) y la valoración basal del paciente (0 meses), esto mediante el método de Sharp/van der Heijde. (34)

1. El método de evaluación radiológica de Sharp/van der Heijde contempla la evaluación en radiografías PA de manos de 32 articulaciones para erosiones y 30 para disminución de espacio articular (DEA), además de la evaluación en radiografías PA de pies de 12 zonas para erosiones y DEA. El puntaje se otorga en base a la suma de la calificación de erosiones y DEA y va de 0 a 488.

2. Progresión clínica de artritis reumatoide temprana

- Tipo de Variable: Cuantitativa de Intervalo.
- Definición Conceptual: Progresión se define como cambio del estado basal de una condición clínica hacia el deterioro.
- Definición Operacional:
 - Se definirá progresión al cambio clínico presentado en:

1. El score DAS 28, calculado mediante la fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56 * \sqrt{(t28)} + 0,28 * \sqrt{(sw28)} + 0,70 * \text{Ln}(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$$

a los 3 y 6 meses de su evaluación, en base a la valoración inicial, de acuerdo a los criterios de mejoría individual de EULAR.(35), y donde t corresponde al número de articulaciones dolorosas; sw al número de articulaciones inflamadas; ESR a la VSG (en In); y GH la evaluación global del dolor hecha por el paciente. Dentro de este

score se tomarán en cuenta 28 articulaciones: hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas.

**TABLA 3.
CRITERIOS MEJORIA INDIVIDUAL AR – EULAR UTILIZANDO EL DAS28**

DAS final	mejoría >1,2	mejoría > 0,6-1,2	mejoría ≤ 0,6
≤ 2,4	buena respuesta		
~ 2,4 - £ 3,7		respuesta moderada	
Y 3,7			sin respuesta

- ✓ Asimismo se considerará en forma secundaria con mejoría a todos aquéllos pacientes que alcancen un ACR de 50.
 - El ACR20 y 50 Determina: 20% y 50% respectivamente de mejoría en conteo de articulaciones con sinovitis y dolor, además de 50% de mejoría en 3 de los siguientes 5 parámetros: 1. Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, 2. Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, 3. Evaluación del dolor por el paciente sobre una EVA de 100mm, 4. HAQ , y 5. VSG. Se consideró mejoría de progresión clínica quienes alcanzaron en un lapso de 3 a 6 meses de seguimiento una respuesta de ACR20 y 50.

Análisis de datos

- ✓ Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 13.0 para Windows.
- ✓ Las diferencias en el score de Sharp/van der Heide y el DAS28 y ACR 50 se emplearon como variables primarias. Los cambios de valores basales de ACR20 ACR70 se reservarán como puntos secundarios.
- ✓ Se determinaron frecuencias simples entre las variables.
- ✓ Se realizó prueba *t de student* entre los grupos de tratamiento a 3 y 6 meses para comparar los promedios.
- ✓ Se empleó análisis unilateral de varianza por rangos de Friedman para muestras relacionadas.

RESULTADOS

Se realizó el análisis en 22 pacientes, todas del sexo femenino, una edad media promedio para el grupo I (con doxiciclina) de 37.9 ± 9.8 años, y para el grupo II de 44 ± 11 años, con duración en la evolución de la enfermedad promedio en meses de 7.8 ± 4.8 (6.9 ± 4.5 para el grupo I y 8.6 ± 5.1 para el grupo II), solo existiendo un caso de evolución mayor a los 12 meses (18 meses) a pesar de considerarse como inclusión pacientes de hasta 2 años de evolución. Una paciente en el período de selección (no considerado en análisis) abandonó el estudio por efecto colateral no grave asociado a cloroquina (grupo 2, hiperchromia facial), suspendiendo además dicho fármaco.

En ambos grupos de tratamiento se evaluaron 3 como puntos de desenlace primario: DAS28, ACR50; así como progresión radiológica determinados mediante el score de Sharp modificado por Van der Heidje. Puntos de desenlace secundario fueron considerados ACR20 y 70 así como un parámetro de capacidad funcional: HAQ.

De forma basal todos los pacientes presentaron forma seropositiva de AR (FR+), activa de acuerdo a reactantes y escalas de actividad, con promedios de 40mg para PCR, 39.8mm/h para VSG y una calificación para DAS28 de 6, siendo para el grupo I: PCR de 22.3 ± 24 , VSG 4 ± 6.9 mm/h y un DAS28 de 5.9 ± 1.5 , no siendo significativos estos parámetros en relación a los mostrados para el grupo II: PCR 55.5 ± 44 , VSG 36 ± 9 mm/h y DAS28 de 6.1 ± 1.3 . (Tablas 1 y 2).

El seguimiento y establecimiento de los rubros clínicos se realizó de forma basal y a los 3 y 6 meses de seguimiento de los pacientes, a excepción de la escala ACR20,50,70 de las cuales se obtuvo una determinación inicial a los 3 meses y 6 meses.

El score radiológico Sharp/Van der Heidje se determinó de forma basal y a los 6 meses de seguimiento.

La comparación entre los puntos de desenlace primario así como HAQ que se marcan dentro de la tabla 3 indican no haber diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento.

La diferencia entre valores basales menos los valores finales se estableció para DAS28, siendo en el grupo I de 3 por 3.4 del grupo II ($p=0.5$). Para ACR50, el porcentaje de mejoría alcanzado de acuerdo a la tabla 3, fue el mismo a los 6 meses para ambos grupos de tratamiento (63%), sin embargo con mayor mejoría porcentual para el grupo II, en relación al nivel basal (a 3 meses) establecido (grupo I mejoría porcentual de 27.6% vs 45.6% del grupo II), no estableciéndose sin embargo significancia estadística ($p=0.07$). Estas diferencias no mostraron significancia para puntos de análisis secundarios como son ACR20 y 70.

Respecto al HAQ, en ambos grupos hubo mejoría, que favoreció al grupo con doxiciclina (I). Para el grupo I de forma basal los pacientes tuvieron una calificación de 2.10 ± 0.8 y a los 6 meses de 0.84 ± 0.5 , con una diferencia entre ambas determinaciones de 1.26; para el grupo II la calificación basal fue de 1.5 ± 0.9 y a los 6 meses de 0.66 ± 0.33 , con una diferencia entre ambas calificaciones de 0.84, estableciéndose diferencia significativa entre las diferencias establecidas en ambos grupos ($p=0.05$), no así entre las determinaciones basales ($p=0.18$) y a los 6 meses ($p=0.58$). (tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre grupos de tratamiento y puntos de desenlace (Basal y finales).

	Grupo I	Grupo II	Valor de p
DAS28 inicial	5.9±1.5	6.1±1.3	0.923
DAS28 final	2.9±0.7	2.7±1.2	0.140
HAQ inicial	2.1±0.8	1.5±0.9	0.180
HAQ final	0.84±0.5	0.66±0.3	0.582
ACR50 Basal(%)	36	18	1
ACR50 a 6m(%)	63.6	63.6	1
SVHeidje inicial	36.9±6.1	43.1±14.7	0.283
SVHeidje final	37.4±5.2	39.6±13.8	1

Tabla 1. Tipos de tratamiento y variables demográficas y clínicas de los pacientes con seguimiento basal a 3 y 6 meses.

TIPO DE TRATAMIENTO		EDAD	MESES DE EVOLUCION	DAS28 BASAL	DAS28 3MESES	DAS28 6MESES	HAQ BASAL	HAQ 3MESES	HAQ 6MESES
1. DOXI/MTX/CLQ/P RED	Media	37.90	6.90	5.9550	4.6050	2.9810	2.10	1.1610	.8490
	Mediana	38.00	5.50	6.0800	4.6200	2.7000	2.25	1.1225	.6875
	Desv. típ.	9.837	4.557	1.58585	1.38857	.75268	.866	.75730	.53289
	Mínimo	25	3	3.83	2.40	2.00	1	.00	.25
	Máximo	55	18	8.15	6.75	4.03	3	2.13	1.63
2. MTX/CLQ/PRED	Media	44.08	8.67	6.1300	4.5742	2.7433	1.51	.9050	.6663
	Mediana	47.50	7.50	5.9800	4.9200	2.0600	1.50	.9375	.6875
	Desv. típ.	11.611	5.123	1.30270	1.69346	1.25827	.900	.62767	.32468
	Mínimo	20	2	3.93	2.00	2.00	0	.00	.25
	Máximo	60	18	7.80	6.75	6.05	3	2.13	1.37
Total	Media	41.27	7.86	6.0505	4.5882	2.8514	1.78	1.0214	.7493
	Mediana	39.00	6.00	6.0500	4.9200	2.4000	1.81	1.0000	.6875
	Desv. típ.	11.046	4.843	1.40524	1.52603	1.04249	.914	.68496	.43081
	Mínimo	20	2	3.83	2.00	2.00	0	.00	.25
	Máximo	60	18	8.15	6.75	6.05	3	2.13	1.63

Comparación entre grupos de tratamiento en base a score radiológico Sharp/Van der Heidje y Reactantes de fase aguda (basal y secuencial).

TIPO DE TRATAMIENTO		SHARP/ VAN DER HEIDJE BASAL	SHARP/ VAN DER HEIDJE 6MESES	EROSIONES BASAL (No.)	EROSION ES 6MESES (No.)	DEA BASAL	DEA 6MESES	VSG BASAL (mm/h)	VSG 3MESES (mm/h)	VSG 6MESES (mm/h)	PROTEINA C REACTIVA BASAL	PROTEINA C REACTIVA 3 MESES	PROTEINA C REACTIVA 6 MESES	FACTOR REUMATOIDE BASAL
1. DOX/MTX/CLO/PRED	Media	36.90	37.40	10.20	11.10	26.7000	26.3000	43.60	34.9000	27.4000	22.3200	21.1500	13.5180	71.8000
	Mediana	36.00	35.00	10.50	11.50	25.5000	22.5000	42.00	36.0000	30.0000	16.5000	15.0000	7.0000	46.5000
	Desv. tip.	6.118	5.275	6.391	5.363	7.57261	9.26223	6.995	6.91938	7.33636	24.01947	26.00416	16.61599	59.39285
	Mínimo	29	32	1	4	16.00	16.00	34	23.00	14.00	3.00	1.60	1.00	20.00
	Máximo	49	47	18	19	37.00	42.00	56	48.00	34.00	80.00	88.50	56.00	186.00
2. MTX/CLO/PRED	Media	43.17	39.67	7.75	7.25	35.4167	32.4167	36.70	32.8333	23.6667	55.5750	38.9000	23.4000	245.9583
	Mediana	42.50	36.00	6.00	4.50	38.0000	27.5000	35.00	35.0000	24.0000	43.9500	27.0000	16.0000	84.2500
	Desv. tip.	14.727	13.878	7.509	6.454	11.38147	11.13111	9.015	7.82575	6.48541	44.63106	34.58444	22.84955	406.84252
	Mínimo	19	19	0	1	16.00	16.00	23	20.00	15.00	2.00	2.00	2.00	8.00
	Máximo	72	64	26	24	48.00	51.00	56	44.00	33.00	123.00	113.00	76.00	1450.00
Total	Media	40.32	38.64	8.86	9.00	31.4545	29.6364	39.84	33.7727	25.3636	40.4591	30.8318	18.9082	166.7955
	Mediana	36.50	35.50	9.00	7.50	32.0000	26.5000	39.00	35.5000	28.0000	27.0000	20.5000	14.0000	70.0000
	Desv. tip.	11.826	10.684	6.971	6.164	10.59077	10.55392	8.712	7.32856	6.97987	39.72274	31.59369	20.42477	309.98612
	Mínimo	19	19	0	1	16.00	16.00	23	20.00	14.00	2.00	1.60	1.00	8.00
	Máximo	72	64	26	24	48.00	51.00	56	48.00	34.00	123.00	113.00	76.00	1450.00

DEA: Disminución de espacio articular.

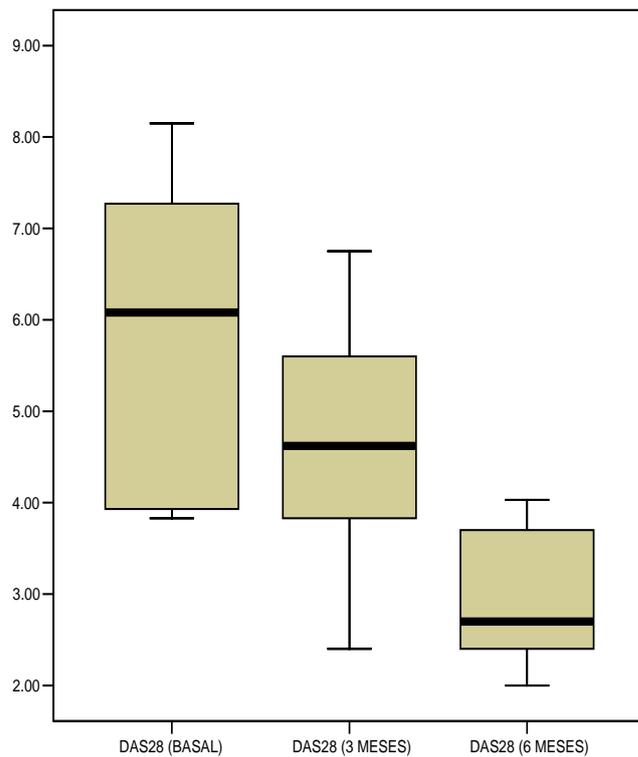
DAS28 GRUPO I

Rangos

	Rango promedio
DAS28 BASAL	2.95
DAS28 3 MESES	2.05
DAS28 6 MESES	1.00

N	11
Chi-cuadrado	19.538
gl	2
Sig. asintót.	.000

Estadísticos de contraste(a)



Como arriba se señala en la tabla, el DAS28 basal decremó paulatinamente en relación al basal mostrado, hasta 2 a los 3 meses , llegando a 1 a los 6 meses, siendo estas diferencias significativas.

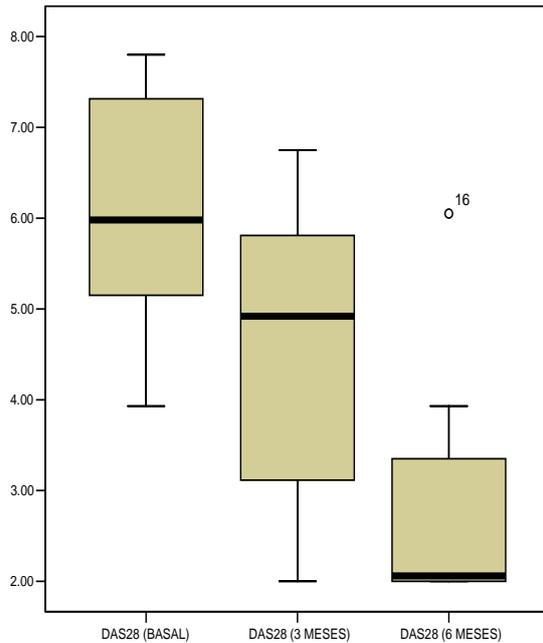
El gráfico expresa esta mejoría con decremento en DAS (mejoría), con medias basales cercanas a 6 (alta actividad), hasta inferiores cercanas a 3 a los 6 meses, con rang.os 2-4

DAS28 GRUPO II

Rangos

	Rango promedio
DAS28 (BASAL)	3.00
DAS28(3 MESES)	1.96
DAS28 (6 MESES)	1.04

N	11
Chi-cuadrado	23.532
gl	2
Sig. asintót.	.000



En el grupo sin doxiciclina también existió mejoría progresiva, siendo máximo a los 6 meses en que existió remisión de actividad, con media de 2, siendo la media basal aproximada a 6, con sinificancia estadística intragrupal entre las 3 valoraciones temporales.

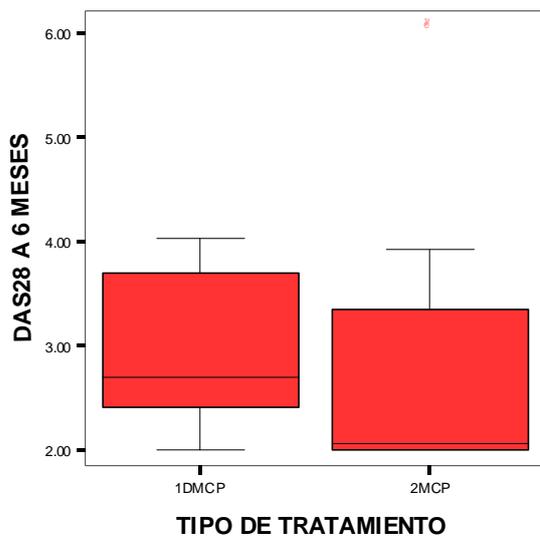
DAS28 FINAL ENTRE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

	TIPO DE TRATAMIENTO	N	Rango promedio	Suma de rangos
DAS28 (6 MESES)	DOXIC/MTX/CLQ/PRED	11	13.80	138.00
	MTX/CLQ/PRED	11	9.58	115.00
	Total	22		

	DAS28 A 6 MESES
U de Mann-Whitney	37.000
W de Wilcoxon	115.000
Z	-1.547
Sig. asintót. (bilateral)	.122
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.140(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: TIPO DE TRATAMIENTO

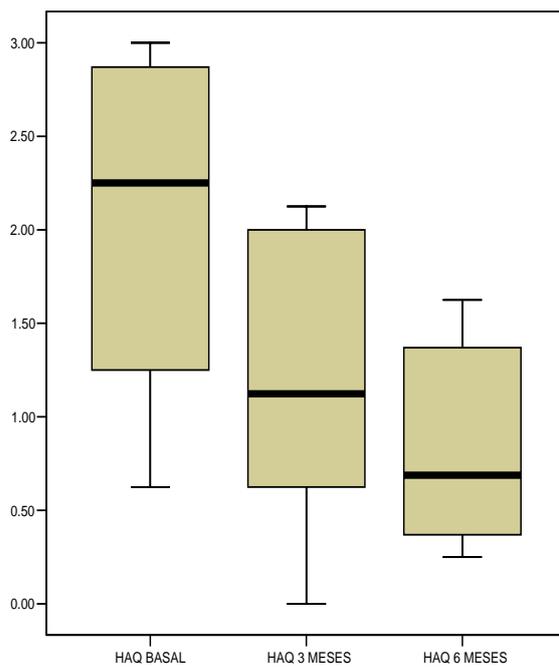


A pesar de ser menor la actividad de la AR en base a DAS28 obtenido en el grupo II, no existió significancia entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.14$).

HAQ GRUPO I

	Rango promedio
HAQ BASAL	2.85
HAQ 3 MESES	1.80
HAQ 6 MESES	1.35

N	11
Chi-cuadrado	12.811
gl	2
Sig. asintót.	.002

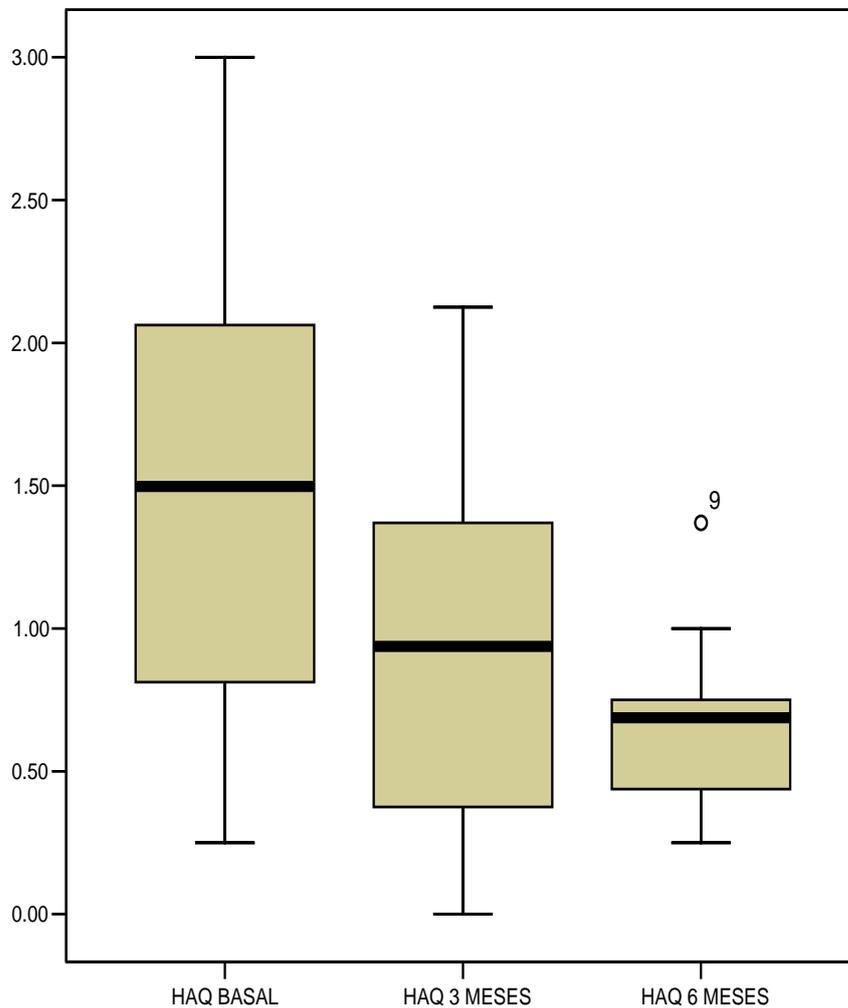


En el grupo con doxiciclina existió mejoría progresiva siendo la máxima hasta los 6 meses, expresada por HAQ en este momento de 0.84 ± 0.5 con diferencia en relación a basal de 1.2, la cual comparada con la del grupo II fue mejor y esto tuvo significancia ($p=0.05$).

HAQ GRUPO II

	Rango promedio
HAQ BASAL	2.75
HAQ 3 MESES	1.75
HAQ 6 MESES	1.50

N	11
Chi-cuadrado	12.923
gl	2
Sig. asintót.	.002



En este grupo se expresó al igual que en el grupo I mejoría progresiva de HAQ, máxima a los 6 meses, pareándose resultados basales, a 3 y 6 meses sin mostrarse significancia entre ambos grupos, sin embargo si se encontró significancia a los 3 y 6 meses entre mismo grupo y entre grupos considerando diferencias entre calificación basal y final 6 meses), como arriba se expresa.

	TIPO DE TRATAMIENTO	N	Rango promedio	Suma de rangos
HAQ 6 MESES	DOXIC/MTX/CLQ/PRED	11	12.40	124.00
	MTX/CLQ/PRED	11	10.75	129.00
	Total	22		

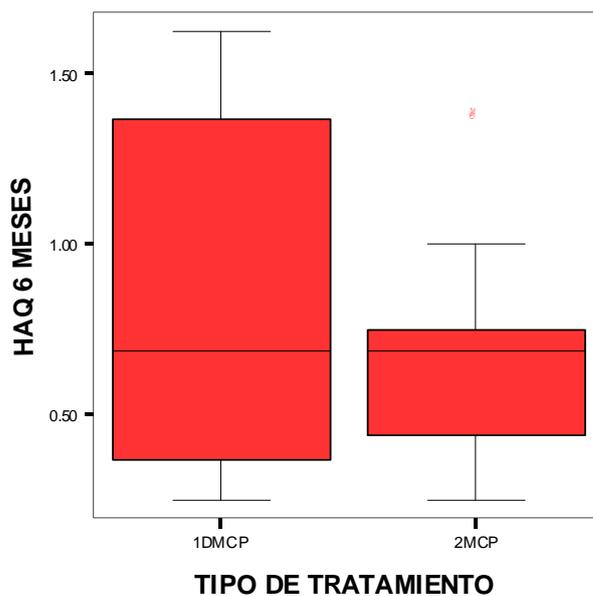
Estadísticos de contraste(b)

	CUESTIONARIO DE EVALUACION DE SALUD 6 MESES
U de Mann-Whitney	51.000
W de Wilcoxon	129.000
Z	-.604
Sig. asintót. (bilateral)	.546
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.582(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: TIPO DE TRATAMIENTO

A pesar de no haber significancia entre los grupos I y II respecto al HAQ, equiparándose a los 6 meses, la significancia se dio entre las diferencias por grupo entre la calificación basal y final la cual favoreció al grupo con doxiciclina.



TIPO DE TRATAMIENTO Y ACR INICIAL (3 MESES)

		TIPO DE TRATAMIENTO		Total
		DOX/MTX/C LQ/PRD	MTX/CLQ/ PRED	
ACR A 3 MESES	NO ACR	0	3	3
	ACR20	6	6	12
	ACR50	4	2	6
	ACR70	1	0	1
Total		11	11	22

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.858(a)	3	.182
Razón de verosimilitud	6.378	3	.095
Asociación lineal por lineal	4.508	1	.034
N de casos válidos	22		

a. 6 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .45.

TIPO DE TRATAMIENTO Y ACR A 6 MESES

Recuento

		TIPO DE TRATAMIENTO		Total
		DOX/MTX/ CLQ/PRED	MTX/CLQ/ PRED	
ACR A 6 MESES	NO ACR	0	1	1
	ACR20	2	1	3
	ACR50	7	7	14
	ACR70	2	2	4
Total		11	11	22

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.449(a)	3	.694
Razón de verosimilitud	1.831	3	.608
Asociación lineal por lineal	.073	1	.788
N de casos válidos	22		

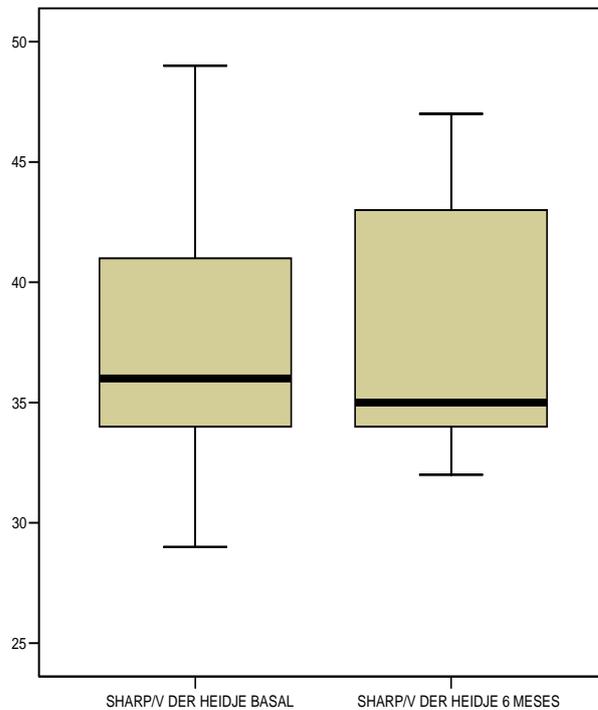
a. 6 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .45.

A 3 y 6 meses de tratamiento no existió mejoría respecto a ACR en ambos grupos de tratamiento, sin embargo sin significancia establecida entre ellos para ACR 20, 50 y 70. Solo un paciente del total de los 22 estudiados, no alcanzó el mínimo evaluado (ACR20) y correspondió al grupo II. La frecuencia de ACR20 alcanzado respectivamente para los grupos I y II fueron 2 y 1 (total 3); para ACR50: 7 y 7 (total 14); y para ACR70 2 por grupo (total 4).

Sharp Van der Heidje GRUPO I

	Rango promedio
SHARP/V DER HEIDJE BASAL	1.30
SHARP/V DER HEIDJE 6 MESES	1.70

N	11
Chi-cuadrado	1.600
gl	1
Sig. asintót.	.206



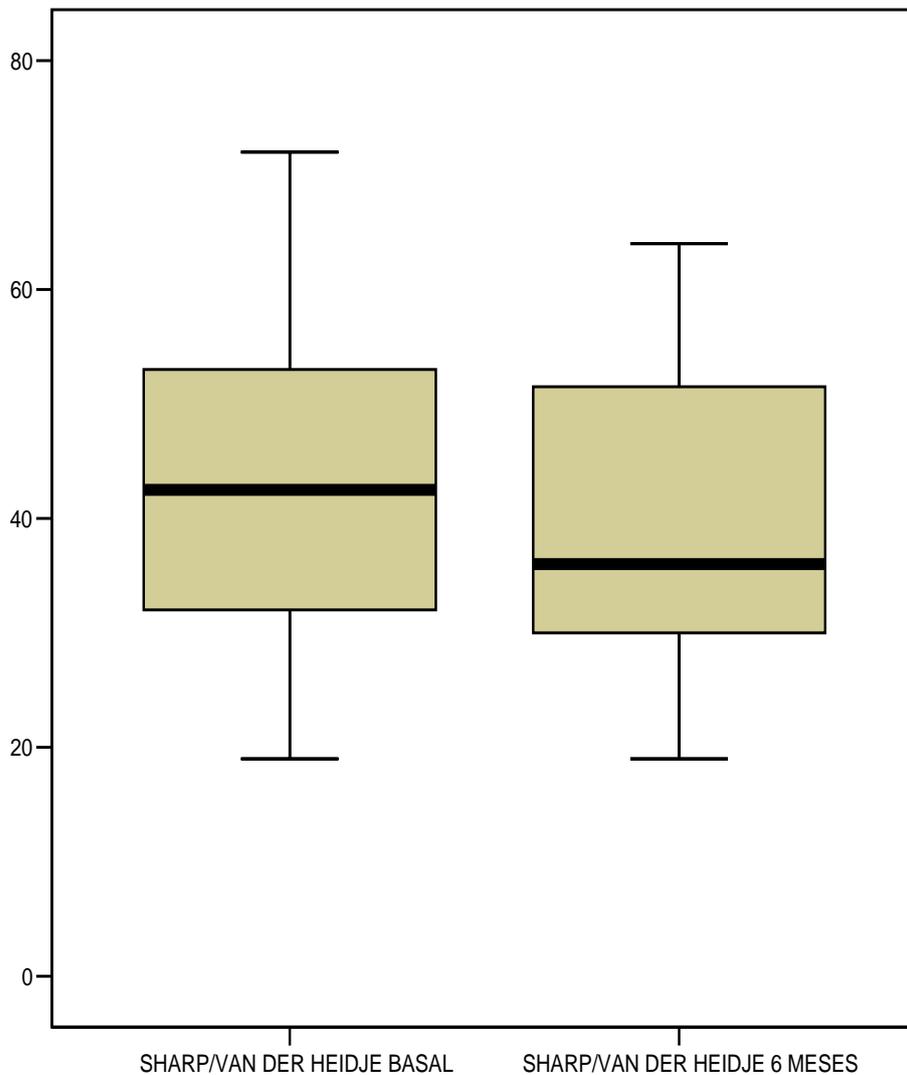
El grupo con doxiciclina mostró progresión del daños radiológico sin embargo no significativa, a los 6 meses de seguimiento.

Sharp Van der Heijde Grupo II

Rangos

	Rango promedio
SHARP/V DER HEIDJE BASAL	1.58
SHARP/V DER HEIDJE 6 MESES	1.42

N	11
Chi-cuadrado	.400
gl	1
Sig. asintót.	.527



La gráfica arriba expresada indica mejoría en el score de Sharp Van der Heidje a los 6 meses de seguimiento, sin embargo no significativa (p=0.5)

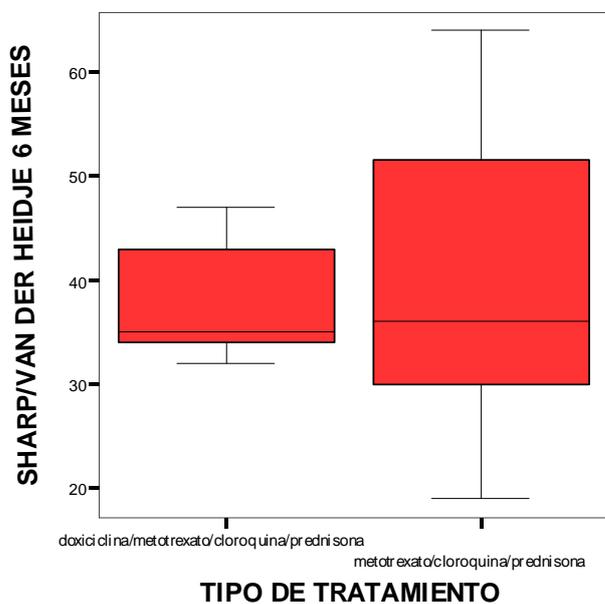
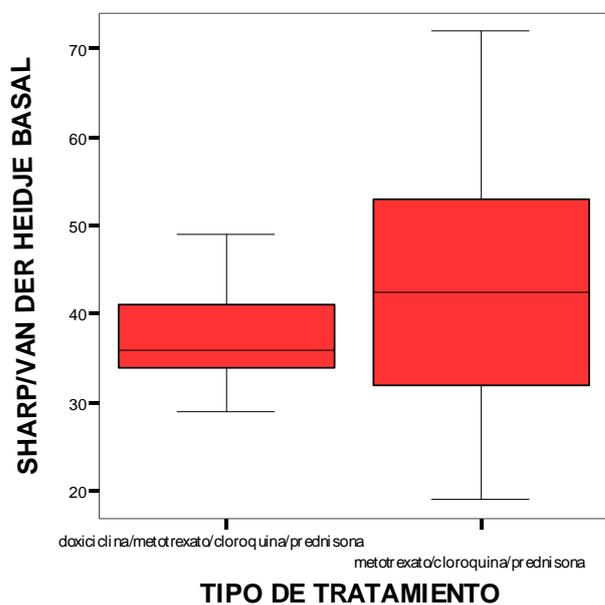
Van der Heidje y Grupos de tratamiento

	TIPO DE TRATAMIENTO	N	Rango promedio	Suma de rangos
VAN DER HEIDJE BASAL	doxiciclina/metotrexato/cloroquina/prednisona	11	9.85	98.50
	metotrexato/cloroquina/prednisona	11	12.88	154.50
	Total	22		
VAN DER HEIDJE 6 MESES	doxiciclina/metotrexato/cloroquina/prednisona	11	11.50	115.00
	metotrexato/cloroquina/prednisona	11	11.50	138.00
	Total	22		

	VAN DER HEIDJE BASAL	VAN DER HEIDJE 6 MESES
U de Mann-Whitney	43.500	60.000
W de Wilcoxon	98.500	138.000
Z	-1.091	.000
Sig. asintót. (bilateral)	.275	1.000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.283(a)	1.000(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: TIPO DE TRATAMIENTO



Los 2 gráficos arriba presentados comparan de forma basal (superior) y a 6 meses(inferior) ambos grupos de tratamiento, con mejoría basal en el grupo I (aunque no significativa), la cual iguala score medio a 6 meses (progresión radiológica en el grupo I aunque no significativa).

DISCUSIÓN

En este estudio nosotros demostramos que no existe beneficio agregados respecto a parámetros clínicos de actividad (DAS28 y ACR) de la doxiciclina aunada a triple esquema de remisión de actividad (metotrexato/cloroquina/prednisona) ni a parámetro radiológico en pacientes con AR activa, de inicio temprano con curso máximo de evolución de la enfermedad de 18 meses, siendo en su gran mayoría formas que no rebasan 8 meses de inicio de síntomas, lo cual para valoración radiológica pudo ser determinante para no establecer beneficio a nivel estructural.

Lo que si es claro a partir de los 3 meses es el beneficio clínico en este grupo que no superó al grupo sin doxiciclina, a diferencia de lo reportado por O'Dell (29) en pacientes con AR seropositiva los cuales se aleatorizaron a recibir Metotrexato dosis escalada desde 7.5mg semanal, vía oral 8dosis máxima de 17.5mg/semana) o bien doxiciclina a dosis de 20mg dos veces al día, integrando un tercer grupo al cual se administró doxiciclina 100mg dos veces al día , dándose estos dos últimos grupos además metotrexato tomando en cuenta como puntos de desenlace ACR50 y ACR20 cada 3 meses a dos años de seguimiento y se encontró respuestas terapéuticas mejores en comparación con el grupo al que solo se administró placebo ($p=0.04$ y $p=0.03$ respectivamente para ACR 20 y 50), con respuestas semejantes en los 2 grupos con doxiciclina.

Coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, Willemijin van der Laan y cols.() En un estudio doble ciego a 36 semanas de seguimiento, controlado con placebo y aleatorizando administración con doxiciclina 50mg dos veces al día y estableciendo como puntos de desenlace DAS28 modificado y score radiológico de Sharp van der

Heidje, se concluyó no existir diferencia respecto a actividad de la enfermedad ni en progresión radiológica en ambos grupos de tratamiento.

Otro estudio que respalda los resultados de este estudio es el de Bluhm y cols. (Estudio MIRA) (32) en el que se evaluó otra tetraciclina (minociclina 200mg al día) comparado con el placebo evaluando la progresión radiológica , en la cual no existió significancia estadística a un año, aunque fundamentado en parte por ser un estudio de bajo poder.

Cabe destacar sin embargo la mayor mejoría de pacientes tratados con doxiciclina respecto a una escala de capacidad funcional como los es el HAQ, que si bien de forma basal y a los 6 meses no hubo diferencia entre los 2 grupos evaluados, si hubo diferencia estadísticamente significativa entre la mayor diferencia establecida para cada grupo, favoreciendo ésta al grupo con doxiciclina.

CONCLUSIONES

El tratamiento con doxiciclina no aporta beneficio al triple esquema de inducción de remisión de artritis de inicio temprano respecto a actividad de enfermedad y a progresión radiológica.

El agregar doxiciclina a triple esquema de inducción de remisión aporta mejoría de la capacidad funcional de acuerdo a HAQ de forma inmediata y sostenida a 6 meses de forma significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone M. , Fortín P.R., Pacheco C., Inman R. D. ,Should Tetracycline Treatment Be Used More Extensively for Rheumatoid Arthritis? Meta analysis Demonstrates Clinical Benefit with Reduction in Disease Activity. *J Rheumatol* 2003;30: 2112-2122.
2. Keane J. , Gershon S, Wise RP., Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001;345:1098-1104.
3. Smolen J.S, Kalden JR, Scott DL., Efficacy and safety of leflunamide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind, randomised, multicentre trial, European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999;353:259-266.
4. Chang DJ, Lamothe M, Stevens RM, Sigal LH. ,Dapsone in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:390-403.
5. Skinner M., Cathcar ES, Mills JA., Pinals RS., Tetracycline in the treatment of rheumatoid arthritis. A double blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1971;14:727-732.
6. Langevitz P., Bank I., Zemer D., Book M., Pras M. Treatment of resistant rheumatoid arthritis with minocycline: an open study. *J Rheumatol* 1992;19:1502-1504.
7. Breedveld FC.,Dijkmans BA.,Mattie H., Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open dose finding study. *J Rheumatol* 1990;17:43-46.
8. Amin AR.,Attur MG., Thakker GD, A novel mechanism of action of tetracyclines: effects of nitric oxide synthasas. *Proc Natl Aca Sci USA* 1996;93:14014-14019.
9. Van den Bogert BC.,Kroon AM., Effects of oxytetracycline on in vivo proliferation and differentiation of erythroid and lymphoid cells in the rat. *Clin Exp Immunol* 1992;50.327-335.

10. Sewell KL., Breedveld F., Furrio E., Furrie B., The effect of minocycline in rat models of inflammatory arthritis: a correlation of arthritis supresión with enhance T cells calcium flux. *Cell immunol* 1996; 167:195-204.
11. Greenwald RA., Moka SA., Ramamurthy NS, Golub L.M. ,Tetracyclines suppress matrix metalloproteinase activity in adyuvant arthritis and in combination with flurbibuprofen, ameliorate bone damage. *J Rheumatol* 1992;19: 927-938.
12. Greenwald RA, Golub LM., Gavietes B., Tetracyclines inhibit human synovial collagenasa in vivo and in vitro. *J Rheumatol* 1987; 14:28-32.
13. So.A., Chamot AM., Péclat V., Gerster J.C. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology* 1999;38:407-410.
14. Walakovits LA., Moore VL, Bhardwaj N, Gallick GS, Lara MW. Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and posttraumatic knee injury. *Arthritis Rheum* 1992;35:35-42.
15. Lohmander LS, Hoerner LA, Lara MW. Metalloproteinases, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:181-189.
16. Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH. Elevated plasma stromelisyn levels in arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:2329-2333.
17. Taylor DJ, Cheun NT, Dawes PT. Increased serum proMMP-3 in inflammatory arthrititides: a potencial indicador of synovial inflammatory monokine activity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:768-772.
18. Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, Obata K, Miura T. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994;13:228-233.

19. Ishiguro N, Ito T, Obata K, Fujimoto N, Iwata H. Determination of stromelysin-1 72 and 92 kDa type IV collagenase, tissue inhibitor on metalloproteinase-1, and 2 in synovial fluid serum from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23: 1599-1604.
20. Manicourt DH, Fujimoto N., Obata K, Thonar EJMA. Levels of circulating collagenase, stromelysin-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1031-1039.
21. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective study in 147 patients. *J Rheumatol* 1992;31:519-525.
22. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:660-668.
23. Green M.J, Gough A.K, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:83-88.
24. Boers M., Verhoeven AC, Markusse HM, Van der Laar MA, Westhovens R, Van Denderen JC. Randomized comparison of combination step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-318.
25. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-1573.

26. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiras S, Ertenli I. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.
27. St. Clair EW, Wilkinson WE, Pisetsky DS, Sexton DJ, Drew R, Krause VB. The effects of intravenous doxycycline therapy for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:1043-1047.
28. Mikuls TR, O'Dell J. The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. *Arthritis Rheum* 2000;43:464-465.
29. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, Drymally W, Wees S, Blakely K. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997;40:842-848.
30. O'Dell JR, Elliot JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S. Treatment of early seropositive Rheumatoid Arthritis. Doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54:621-627.
31. Klopenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, Malle C, Dijkmans BAC. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1994;37:629-636.
32. Bluhm GB, Sharp JT, Tilley BC, Alarcón GS, Cooper Sheldon M, Pillemer SR. Radiographic results from the minocycline in Rheumatoid Arthritis (MIRA) Trial. *J Rheumatol* 1997;24:1295-1302.
33. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W. Effect of treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-269.
34. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: the gold Standard for assesment of disease progresion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39 Suppl 1:9-16.

35. Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria including simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-1850.
36. Van der Laan W, Molenaar E, Roday K, Verheijen J, Breedveldt F, Greenwald R. Lack of Effect of Doxycycline on Disease Activity and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, acepto participar en el estudio de investigación titulado “Artritis reumatoide de inicio temprano: análisis de progresión radiológica y clínica en dos grupos de tratamiento: Doxiciclina, Metotrexato, cloroquina y prednisona vs metotrexato, cloroquina y prednisona.” a realizarse en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, habiéndome explicado ya por los médicos a cargo del mismo mi papel en el mismo que consistirá en someterme a uno de los esquemas de tratamiento, estando yo enterada de los probables beneficios para mi enfermedad como lo es la mejoría en la función y calidad de vida, así como de los riesgos entre los cuales se me refieren efectos adversos a los medicamentos como lo son malestar gástrico por gastritis o úlceras , mareos, náuseas, afección hepática y pigmentación en piel, ante lo cual tengo plena libertad de abandonar este proyecto, además de tener derecho a retirarme del estudio en el momento que lo crea conveniente. Asimismo tengo derecho a recibir información que yo como paciente la solicite a los investigadores responsables quienes se comprometen a guardar confidencialidad de mis datos privados.

Investigador Responsable:

Dra. María de Lourdes Olguín Ortega 10653404

Tel . 58379652

Nombre y firma del Paciente:

Nombre y firma de Testigo

		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
*Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...						
	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caminar	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Higiene	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 0.000
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 0.125
Alcanzar	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 0.250
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 0.375
Prensión	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 0.500
	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 0.625
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 0.750
Otras	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7 0.875
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 1.000
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9 1.125
	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 1.250
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11 1.375
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12 1.500

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

Vestirse, asearse ... Levantarse... Comer Caminar, pasear

Higiene personal Alcanzar... Abrir y cerrar cosas... Recados y tareas de casa

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

Cubiertos de mango ancho Bastón, muletas, andador o silla de ruedas

Asiento o barra especial para el baño Asiento alto para el retrete

Abridor para tarros previamente abiertos ...

No.Artic.Dolorosas:
No.Artic.Inflamadas:
EVA Global Paciente:
EVA Dolor por Pac.:
EVA Médico:
VSG:

