



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**UTILIDAD DE UNA MATRIZ DE PREDICCIÓN DE DAÑO RADIOGRÁFICO EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE INICIO.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**Presenta: Dra. Arakcelly Padilla Ortega**

**Asesor de Tesis: Dr. Everardo Álvarez Hernández**

**Profesor Titular del curso: Dr. Rubén Burgos Vargas**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## TESIS

### **Título:**

Utilidad de una matriz de predicción de daño radiográfico en pacientes con artritis Reumatoide de reciente inicio

### **Unidad participante:**

Servicio de Reumatología pabellón 404 del Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga O.D

### **Presenta:**

Arakcelly Padilla Ortega

Médico residente del segundo año en la Especialidad de Reumatología, Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga

Investigador principal

Alumna del curso universitario de Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México

Teléfono: 5538305337

E-mail: arakcepo21@yahoo.com

**Asesores:**

Dr. Everardo Álvarez Hernández

AAHE721130VB1

Médico especialista en Reumatología, adscrito al servicio de Reumatología del Hospital General de México.

Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Teléfono: 5539064803

E-mail: everalvh@yahoo.com.mx

Dr. Rubén Burgos Vargas

BUVR530717

Reumatólogo, Investigador en Ciencias Médicas del servicio de Reumatología del Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga

Profesor titular del curso de Especialización en Reumatología y tutor en el programa de maestría y doctorado en la Universidad Nacional Autónoma de México

Teléfono: 10350615

E-mail: burgosv@gmail.net

## ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y METODOS.....	29
RESULTADOS.....	42
DISCUSION.....	57
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	60
ANEXOS.....	62

## **DEDICATORIA**

A una persona incondicional, que durante toda su vida se esforzó por asegurarse que jamás me faltara nada, a base de desvelos, trabajos y sacrificios, a quien cada logro obtenido por mi persona, lo celebro como suyo. A quien jamás se dejó vencer por la adversidad y me enseñó que hay que ir tras los sueños, siempre con FE inquebrantable, empeñándonos en dar el mejor esfuerzo; Gracias MADRE por estar siempre a mi lado. Te amo!!!

## RESUMEN

**Antecedentes:** el tratamiento de la Artritis Reumatoide percibe el control riguroso de la inflamación para así detener el daño que causa la enfermedad y evitar la incapacidad secundaria. Una matriz de predicción de riesgo radiográfico en base a variables clínicas, serológicas y radiográficas nos permitiría desde la valoración inicial clasificar y estratificar a los pacientes que podrían beneficiarse con intervenciones terapéuticas más intensas

**Objetivo:** Conocer la utilidad de los modelos matriciales según Vastesaeger y BeSt para riesgo de predicción de progresión radiográfica rápida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, comparativo y longitudinal. Se incluyeron a pacientes de la cohorte de Artritis Reumatoide de inicio reciente del servicio de Reumatología del Hospital General de México (ARRECIEN), integrada por 45 pacientes con menos de 1 año de inicio de la enfermedad. Se revisaron datos sociodemográficos y clínicos de la primer visita (basal) en la clínica de ARRECIEN y en la visita a los 12 meses de seguimiento. La valoración de la progresión radiográfica se realizó mediante el método de Sharp modificado por van der Heijde (SvdH), se calculó la diferencia y el porcentaje de cambio en estas mediciones. Se consideró progresión radiográfica rápida si presentaba un aumento en el puntaje de la escala de SvdH  $\geq 5$  Unidades/año.

**Resultados:** En 28 pacientes (62.2%) se encontró progresión radiográfica rápida ( $\geq 5$  unidades en la calificación de SvdH al año) principalmente con aumento en la calificación de disminución de espacios articulares ya que la diferencia en la calificación de erosiones fue de  $1.09 \pm 6.42$  y en la de espacios articulares fue de  $7.89 \pm 8.78$ . En base a las categorías de riesgo propuestas por la matriz de Vastesaeger, si los pacientes solo usaran monoterapia más del 90% tendrían un riesgo de bajo a moderado (10-29%), mientras que si usaran terapia combinada con biológico todos los pacientes estarían en riesgo muy bajo a bajo (0-19%). Basándose en la matriz del estudio BeSt, si los pacientes recibieran únicamente monoterapia tendrían un riesgo de moderado a alto (10-50%), mientras que si recibieran tratamiento combinado con glucocorticoides y/o biológicos, la mayoría tendría un riesgo de PRR bajo a moderado (0-19%)

**Conclusión:** El uso de matrices de predicción de PRR permite clasificar a los pacientes en base a características clínicas y serológicas, en niveles de riesgo que permiten elegir mejor el tratamiento inicial de los pacientes y así evitar el daño radiográfico. No pudimos demostrar la disminución del riesgo debido a que nuestra cohorte solo tenía una estrategia de tratamiento con 2 FARMES. No contamos con grupos de comparación que utilicen glucocorticoides en el esquema Cobra ni con biológicos. Teóricamente si utilizáramos la combinación con biológicos o GC se podría disminuir el riesgo de PRR en más del 60%.

## **ANTECEDENTES:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria caracterizada por dolor e inflamación de las articulaciones que conlleva a destrucción y daño articular seguido de incapacidad funcional, por lo tanto se requiere la identificación temprana y estrategias de tratamiento intensivos para tratar de cambiar la evolución natural de la enfermedad (1,2).

La prevalencia de AR en la población general en algunos países desarrollados es de 0.5% a 1.0%.(3). En México en un estudio basado en metodología COPCORD aplicado en 5 regiones del país, se reportó una prevalencia de 1.6% (IC 95% 1.4-1.8) (4).

El curso de la AR puede variar entre los pacientes observándose marcadas diferencias en el impacto y la progresión de la enfermedad. Existen tres componentes principales que afectan la progresión de la enfermedad:

- 1) La inflamación articular: la extensión y gravedad de la inflamación articular puede variar de acuerdo a la actividad de la enfermedad y al impacto de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES).
- 2) El efecto de la AR sobre la salud general: la AR puede causar manifestaciones extraarticulares y puede asociarse a comorbilidades que afectan el curso de la enfermedad.
- 3) Efecto sobre el daño articular: también conocido como progresión radiológica.

Los tres componentes se combinan para causar discapacidad y disminuir la calidad de vida de los pacientes con AR. Otros factores importantes que deben de ser considerados al evaluar a los pacientes con AR ya que pueden influir en la evolución y manifestaciones clínicas son la edad, sexo, grupo racial, marcadores genéticos (epítape compartido) y la existencia de variantes en la enfermedad que

ha llevado a la hipótesis de que no es solo una enfermedad, sino varias enfermedades con manifestaciones similares (5).

La gran mayoría de los pacientes con AR reciben tratamiento pero es frecuente que muchos no tomen todos los medicamentos recomendados por lo cual es difícil valorar el impacto de las diferentes formas de tratamiento a largo plazo en la vida real y fuera de los estudios clínicos controlados. Se estima que la discapacidad y calidad de vida medida a través de varios instrumentos como el SF-36, Health Assessment Questionnaire (HAQ) o el Arthritis Impact Measurement Score (AIMS) incrementa con el tiempo de duración de la enfermedad con un incremento promedio anual de 1-2% en pacientes seguidos prospectivamente. El HAQ puede tener un incremento anual de 0.02 a 0.6%. En cuanto a clase funcional medida por Steinbrocker el 25% de los pacientes en promedio se encuentran en una clase III a IV y esto aumenta a un 42% con el transcurso del tiempo. La progresión de daño articular que puede ser medido con métodos como el de Larsen o el de Sharp tiene un incremento promedio de 2% anual (4). La actividad de la enfermedad suele valorarse a través del Disease Activity Score (DAS) que incluye cuenta de 44 articulaciones y el índice de Ritchie, o bien con la versión corta de 28 articulaciones (DAS-28). Recientemente se han desarrollado índices más simples para su uso en consultorio y que no requieran de cálculos complicados (SDAI) o de laboratorios (CDAI). En la mayoría de los pacientes con AR la enfermedad se mantiene activa durante el tiempo con variaciones graduales de mes a mes y año a año sobre el nivel absoluto de actividad (6).

### **Patrones de evolución de la enfermedad:**

Short y Bauer hace 50 años describieron tres patrones de AR:

- a) Progresiva: que ocurre en 70% de los casos con fluctuaciones en la gravedad pero con una invariable tendencia a la progresión.
- b) Intermitente: presente en el 25% de los casos caracterizada por ataques de artritis, seguidos por períodos de remisión temporales los cuales pueden durar hasta 12 meses.

- c) “Maligna”: Actualmente reclasificada como enfermedad con manifestaciones extraarticulares, particularmente vasculitis (1).

#### Subtipos de AR:

- 1) Enfermedad poliarticular clásica: hay que destacar que algunos pacientes con poliartritis pueden no reunir los criterios del ACR para AR y pueden tardar hasta 5 años en completarlos. La presencia de factor reumatoide (FR) y/o de anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado (Anti CCP) habitualmente se asocian a una enfermedad más agresiva. Con el tiempo el número de articulaciones disminuye en parte por la historia natural de la enfermedad y en parte por el impacto de los FARMES.
- 2) Enfermedad monoarticular: el inicio monoarticular puede presentarse hasta en el 16% de los pacientes afectando principalmente las rodillas aunque con el paso del tiempo tiende a generalizarse.
- 3) Reumatismo palindrómico: caracterizado por ataques de artritis súbitos y de corta duración que remiten espontáneamente. Una tercera parte de estos pacientes desarrollará AR. Es frecuente encontrar asociados FR o anti CCP en este grupo de pacientes.
- 4) AR fibromiálgica: en el 17.5% de los pacientes con AR también se cubren los criterios de fibromialgia generando un subgrupo de pacientes con mayor proporción de depresión, enfermedad psiquiátrica, alteraciones gastrointestinales, torácicas y renales así como mayor dolor, afectación global, discapacidad y peor calidad de vida.
- 5) AR polimiálgica: en la AR que inicia en el anciano hay un menor predominio en el sexo femenino; y suele tener una mayor afección sobre hombros y manifestaciones constitucionales, siendo menos comunes la presencia de FR y anti CCP aunque con niveles elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG) y de proteína C reactiva (PCR). Existe sobreposición con polimialgia reumática pero la presencia de FR y VSG elevados a pesar de tratamiento con glucocorticoides (GC) deben hacer sospechar en AR.

- 6) Síndrome de sinovitis simétrica, seronegativa remitente con edema pitting (Síndrome RS3PE): que se caracteriza por sinovitis de pequeñas articulaciones, dolor, edema con hoyuelos de las manos que afecta principalmente a ancianos. Habitualmente se encuentra la VSG elevada y el FR es negativo y no hay erosiones óseas en los estudios de imagen, pero si hay edema subcutáneo simétrico con sinovitis de las articulaciones de los dedos y tenosinovitis. Suele tener buena respuesta al uso de GC. Se cree que estos pacientes tienen una variante leve de inicio tardío de AR, aunque también se ha encontrado como una manifestación paraneoplásica (1,3).

### **Artritis reumatoide de inicio reciente y nuevos criterios de clasificación:**

Se considera artritis reumatoide temprana o de inicio reciente a aquella que tiene menos de un año de evolución a partir del primer cuadro de inflamación articular y si el paciente tiene menos de 12 semanas de evolución se define como una artritis de inicio muy reciente. Si un paciente no cumple con los criterios de clasificación de alguna entidad definida se considera como artritis indiferenciada (7). El diagnóstico diferencial en artritis de inicio reciente es amplio (tabla 1) y la importancia de establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado radica en aprovechar la ventana de oportunidad pues hay evidencias que la AR produce daño articular desde los primeros meses de evolución; que el tratamiento combinado con FARMES y glucocorticoides o anti TNF disminuye la progresión radiográfica y que disminuye la mortalidad y aumenta la respuesta al tratamiento. Se han propuesto varios elementos que podrían ayudar a predecir que pacientes tendrán artritis persistente como son los anticuerpos anti péptidos cíclico citrulinado (aCCP), factor reumatoide, sexo, edad, número de articulaciones dolorosas e inflamadas, RAM y tiempo de evolución (8,9) pero es muy importante la valoración por el especialista que diagnóstica adecuadamente entre el 70 y 80% de los casos (6,10).

**TABLA 1. Diagnóstico diferencial de un cuadro de poliartritis aguda**

---

Artritis inflamatoria
Artritis reumatoide
Artritis posvirales
Artritis psoriásica
Artritis reactiva
Espondilitis anquilosante
Artritis enteropática
Gota poliarticular
Enfermedad por cristales de pirofosfato de calcio

---

Enfermedades del tejido conjuntivo
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Enfermedad de Behçet
Poliarteritis nudosa

---

Enfermedades articulares no inflamatorias
Artrosis generalizada
Reumatismo de tejidos blandos/fibromialgia

---

Otros diagnósticos diferenciales
Artritis séptica
Polimialgia reumática
Síndromes paraneoplásicos
Endocarditis bacteriana subaguda

---

Desde la definición de Garrod de la AR como enfermedad en 1859 y posteriormente los criterios de clasificación de 1987 (tabla2) (11), se generaron definiciones de la enfermedad bien establecida. Los criterios de 1987 han sido útiles en la clasificación de pacientes para su selección en estudios clínicos pero son menos útiles a la hora de establecer diagnósticos con menor sensibilidad y especificidad (77% en ambas) que al usarlos en AR establecida (12) y por lo menos dos criterios (nódulos reumatoides y erosiones) suelen estar ausentes en pacientes con AR temprana (2); por lo cual se han desarrollado nuevos criterios en un consenso Americano-Europeo (Tabla 3). Estos criterios se generaron en tres fases; la primera consistió en la revisión de datos y aplicación de modelos de regresión en variables de más de 3000 pacientes con AR de inicio reciente obtenidos de 9 cohortes. En la segunda fase se obtuvo una lista de variables que fueron analizadas por 22 expertos en AR que se basaron en 30 casos clínicos para calificar e identificar las variables que mejor identificaran la AR de inicio reciente y en la fase final los resultados de la fase 1 y 2 se validaron en 3 cohortes

independientes de pacientes con AR temprana que permitió identificar puntos de corte y la calificación final para el diagnóstico definitivo. Los nuevos criterios incluyen 4 dominios: duración de los síntomas, número de articulaciones afectadas, tipo de articulaciones afectadas y biomarcadores de inflamación e inmunidad. Aunque estos criterios pueden usarse en pacientes con AR establecida su principal propósito es su uso en AR de reciente inicio (13-15).

Tabla 2: Criterios de clasificación para Artritis Reumatoide de 1987.

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina y en las articulaciones y alrededor de ellas por lo menos de una hora de duración antes de la mejoría máxima.
2. Artritis de tres o más articulaciones	Al menos tres áreas articulares deben tener simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o derrame (no sólo crecimiento óseo), observado por un médico. Las 14 áreas articulares posibles son: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos, y metatarsfalángicas (MTF), derechas o izquierdas.
3. Artritis de las manos	Al menos un área articular inflamada (según se describe antes) de la muñeca, MCF o IFP proximal.
4. Artritis simétrica	Afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en el inciso 2) en ambos lados del cuerpo (la afección bilateral de IFP, MCF y MTF es aceptable sin absoluta simetría).
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.
6. Factor reumatoide en el suero	Demostración de cantidades anormales de "factor reumatoide" en el suero por cualquier método en que el resultado ha sido positivo en < 5% de sujetos controles normales. <sup>b</sup>
7. Cambios radiológicos	Cambios radiológicos típicos de artritis reumatoide en las radiografías PA de la mano y muñeca, los cuales deben de incluir erosiones u osteopenia inequívoca localizada o más acentuada en zonas adyacentes a las articulaciones afectadas (los cambios de osteoartritis no califican).

\*Para fines de clasificación se dice que un paciente tiene AR si cumple con 4 de estos 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben de estar presentes durante seis semanas por lo menos. Tomado de Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

Tabla 3: Criterios de clasificación de AR ACR/EULAR 2010.

Articulaciones afectadas	Serología	Duración	Reactantes de fase aguda
1 articulación grande (0 puntos)	FR y aCCP negativos (0 punto)	Menos de 6 semanas (0 punto)	VSG o PCR anormales (1 punto)
2-10 articulaciones grandes (1 punto)	FR o aCCP a títulos bajos (2 puntos)	6 o más semanas (1 punto)	
1-3 articulaciones pequeñas (2 puntos)	FR o aCCP a títulos altos (3 puntos)		
4-10 articulaciones pequeñas (3 puntos)			
Más de 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña) (5 puntos)			

Los pacientes con 6 o más puntos tienen AR definitiva. Aquellos con calificaciones menores pueden con el tiempo tener un mayor puntaje y ser clasificados como AR.

Adaptado de Sokolove J, Strand V. Rheumatoid Arthritis classification criteria. It's finally time to move on! Bull NYU Hosp Jt Dis 2010;68:232-8.

### **Cohorte ARRECIEN:**

Es una cohorte que inició en el año 2002 y que incluyó pacientes con por lo menos una articulación inflamada y menos de un año de evolución que acudían a la consulta externa de Reumatología del Hospital General de México. De todos los pacientes se recabaron datos demográficos (edad, sexo, escolaridad y nivel socioeconómico) y datos clínicos (tiempo de evolución, conteo articular de articulaciones dolorosas e inflamadas, escala visual análoga (EVA) de dolor, EVA de salud global por el paciente y por el médico, duración de la rigidez articular matutina (RAM), niveles de factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva (PCR), así como capacidad funcional medida con HAQ, grado de actividad de la enfermedad medida con DAS-28 y/o CDAI, calidad de vida medida con EuroQol-5D y daño radiográfico medido con el método de Sharp modificado por van der Heijde. En el primer año se reportaron 120 pacientes; 103 (86%) fueron mujeres; con edad promedio de  $35.4 \pm 11.5$  años, escolaridad de  $8.3 \pm 3.7$  años; el tiempo de evolución fue de  $6.5 \pm 2.9$  meses. En cuanto al diagnóstico 95 pacientes (79%) tenían AR, 15 (12.5%) con Lupus eritematoso sistémico, 2 (1.67%) con síndrome de Sjögren, y 4 (3.3%) con otros diagnósticos. Los pacientes iniciaban tratamiento con dosis escalonadas ascendentes de metotrexate de 5 a 15 mg/semana (2.5 mg/semana) y sulfasalazina 1-2 gr/día (500 mg/semana) (16). En la valoración basal tuvieron HAQ de  $0.90 \pm 0.62$ . En 63 pacientes de los 92 evaluados (68.5%) se reportó mejoría a las 6 semanas en cuenta articular, RAM, clase funcional y HAQ de forma significativa ( $p= 0.000$ ) (17). En la valoración radiográfica de 72 juegos radiográficos de pacientes con diagnóstico de AR, se encontró que en 69 (95.8%) tenían disminución de espacios articulares y en 37 (40%) había erosiones, confirmando que es necesario el tratamiento agresivo inicial (18). Posteriormente solo se incluyeron pacientes con diagnóstico definitivo de artritis reumatoide con

menos de 6 meses de evolución. Para el 2009 ya estaban en seguimiento 225 pacientes y en un análisis de 144 pacientes se encontró que los factores asociados a una pobre respuesta al tratamiento (no lograr respuesta ACR 50%) fueron el tabaquismo (OR 3.58 IC95% 1.23-11.22  $p < 0.008$ ); un nivel educativo bajo (<6 años) también tuvo una tendencia pero no fue estadísticamente significativa (19). Actualmente la cohorte tiene 331 pacientes los cuales tienen visitas de seguimiento cada 3 a 4 meses.

### **Progresión radiográfica:**

La AR causa inflamación crónica que puede causar pérdida ósea y erosiones locales en el hueso articular. La erosión es causada por la pérdida del tejido mineralizado en sitios yuxta-articulares, que esta comúnmente asociado con la ruptura de la línea cortical. El daño inicial comienza en la membrana sinovial cercana a la superficie articular afectando el cartílago mineralizado y el hueso subcondral. Las células inflamatorias como fibroblastos, monocitos y linfocitos infiltran esta zona. Los osteoclastos son activados y producen RANKL/RANK que es una molécula estimulada por varias citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF-alfa, IL-1 e IL17, así como la prostaglandina E2. Además hay expresión de enzimas de degradación de la matriz como agreganasa y metaloproteinasas por fibroblastos, condrocitos y neutrófilos. Estos eventos causan destrucción de la superficie del cartílago, resorción del cartílago mineralizado y erosión del hueso subcondral. La inhibición del RANKL parece ser un buen objetivo terapéutico para bloquear la destrucción ósea (20). La determinación de erosiones se basa exclusivamente en hallazgos radiográficos por lo cual se han desarrollado varios métodos de evaluación (tabla 4). La radiografía convencional puede ser utilizada para estimar la magnitud del daño en un momento específico de la enfermedad, así como para evaluar la progresión en el tiempo. A pesar de que existen varios métodos de valoración, ninguno es aceptado universalmente, aunque uno de los más utilizados es el de Sharp que fue diseñado en 1971 e incluía 29 articulaciones para erosiones (EROS) y 27 para evaluar disminución del espacio articular (DEA). Las EROS se calificaban en una escala de 0 a 5 con un puntaje de 0 a 290

puntos; mientras que la DEA se calificaba de 0 a 4 puntos con puntajes de 0-216. En esta versión también se evaluaba la presencia de quistes subcondrales. En 1985 el mismo Sharp modificó el método considerando 34 áreas para EROS y 36 para DEA con un puntaje de 0-170 y de 0-144 respectivamente y un total de 0-314 puntos. En 1989 van der Heijde modificó el método de Sharp (SvdH) reduciendo el número de articulaciones evaluadas para EROS a 32 en manos y 30 para DEA y además introdujo la evaluación de pies con 12 zonas para EROS y DEA con un puntaje total de 0-448. En la figura 1 y 2 se muestran las articulaciones incluidas y como se califican. Este método es detallado y requiere de entrenamiento para una mejor ejecución y actualmente es uno de los más empleados en ensayos clínicos y algunos estudios epidemiológicos (21). El método SvdH requiere de 20 a 25 minutos para su realización y tiene adecuada reproducibilidad con coeficiente de correlación intraclass (CCI) intraobservador de 0.99 y un CCI para sensibilidad al cambio de 0.84 (22). En un estudio donde se compararon 5 diferentes métodos de valoración radiográfica, se encontró que la concordancia intra-observador (CCI 0.90 a 0.97) fue mejor con Larsen y Larsen/Rau, mientras que la concordancia inter-observador (CCI 0.76 a 0.93) fue mejor con Sharp y SvdH. También con SvdH se encontró mejor sensibilidad al cambio para EROS (SRM 1.44-1.70) (23).

Método	Articulaciones evaluadas para erosiones	Puntuación Erosiones	Articulaciones evaluadas para DEA	Puntuación DEA	Puntuación Total
Sharp <sup>11</sup>	8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 CMC (1º), 2 trapecio trapezoides, 2 escafoides, 2 semilunares, 2 piramidales (y pisiformes), 2 radios y 2 cubitos	0 a 5,  <i>Total: 0 a 170</i>	8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 6 CMC (3º a 5º), 2 trapecio-trapezoides-escafoides, 2 semilunares, 2 grande-trapezoides, 2 radiocarpales, 2 radiolunares	0 a 4 0= normal 1= DEA focal 2= <50% 3= >50% 4= anquilosis.  <i>Total: 0 a 174</i>	<i>0 a 314</i>
Genant <sup>12</sup>	Manos: 2 IF, 8 IF-P, 10 MCF, 2 CMC (1º), 2 escafoides, 2 cubitos, 2 radios.	0 a 4+ Donde + equivale a 0.5 0= normal 0+= cuestionable 1= mínimo 1+= leve 2= moderado 2+= más que moderado 3= severo 3+= muy severo  <i>Total: 0 a 98</i>	Manos: 2 IF, 8 IF-P, 10 MCF, 2 CMC (3º-5º tomadas como unidad), 2 grande-escafoides-semilunar y 2 radiocarpales	0 a 4 0= normal 0+= cuestionable 1= mínimo 1+= leve 2= moderado 2+= más que moderado 3= severo 3+= muy severo 4= anquilosis o hincación  <i>Manos: 0 a 104</i>	Se suman ambas calificaciones y cada una de ellas se reporta en una escala de 0 a 100.
Sharp/ van der Heijde <sup>13,14</sup>	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 2 IF, 2 CMC (1º), 2 radios, 2 cubitos, 2 trapecio trapezoides, 2 escafoides y 2 semilunares. Pies: 10 MTF, 2 IF	Manos: 0 a 5 5= colapso óseo <i>Total: 0 a 160</i>  Pies: 0 a 10 <i>Total: 0 a 120</i>	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 6 CMC (3º a 5º), 2 trapecio trapezoides, 2 escafoides semilunar y 2 radiocarpales.  Pies: 10 MTF, 2 IF	0 a 4 0= normal 1= focal o chudosa 2= < 50% 3= > 50% o subluxación 4= anquilosis ósea o luxación completa <i>Manos: 0 a 170</i> <i>Pies: 0 a 48</i>	<i>0 a 448</i>
SENS <sup>15</sup>	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 2 IF, 2 CMC (1º), 2 radios, 2 cubitos, 2 trapecio-trapezoides, 2 escafoides y 2 semilunares.  Pies: 10 MTF, 2 IF	0= normal 1= si existe alguna erosión  <i>Total: 0 a 44</i>	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 6 CMC (3º a 5º), 2 trapecio-trapezoides, 2 escafoides-semilunar y 2 radiocarpales.  Pies: 10 MTF, 2 IF	0= normal 1= si existe por lo menos DEA focal  <i>Total: 0 a 42</i>	<i>0 a 86</i>

DEA: disminución del espacio articular, IFP: interfalángicas proximales, MCF: metacarpofalángicas, CMC: carpometacarpianas, IF: interfalángica, MTF: metatarsfalángica, SENS: Simple Sharp Narrowing Score

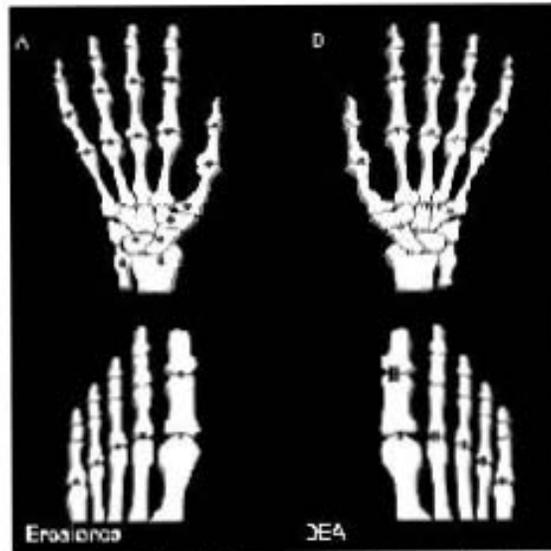
\*entre paréntesis se especifican las articulaciones a evaluar.

Método	Articulaciones evaluadas*	Puntuación	Total
Larsen <sup>18</sup>	Manos: 8 IFP, 8 MCF (2° a 5°), cuatro cuadrantes en cada carpo  Pies: 8 MTF (2° a 5°)	0= normal 1= erosión < 1mm o DEA 2= una o múltiples erosiones pequeñas (> 1mm) 3= erosiones grandes 4= erosiones graves (generalmente sin espacio articular, márgenes óseos solo parcialmente preservados) 5= cambios mutilantes	0 a 160
Larsen / Rau y Herborn <sup>19</sup>	Manos: 8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 carpos Pies: 10 MTF	0= normal 1= inflamación de tejidos blandos y/o DEA y/u osteoporosis subcondral. 2= erosiones con DSA ?25% 3= DSA 26-50% 4= DSA 51-75% 5= DSA > 75%	0 a 160
Rattingen <sup>20</sup>	Manos: 8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 escafoides, 2 semilunares, 2 radios, 2 cúbitos Pies: 8 MTF (2° a 5°) y 2 IF	0= normal 1= una o múltiples erosiones definitivas con destrucción ? 20% 2= destrucción 21-40% 3= 41-60% 4= 61-80% 5= > 80%	0 a 190
SES <sup>21</sup>	Regiones medial-proximal, medial- distal y lateral-proximal de cada carpo, 6 MCF (2°, 3° y 5°)	0= normal 1= erosión < 1mm o DEA 2= una o múltiples erosiones pequeñas (> 1mm) 3= erosiones grandes 4= erosiones severas (generalmente sin espacio articular, márgenes óseos solo parcialmente preservados) 5= cambios mutilantes	0 a 60

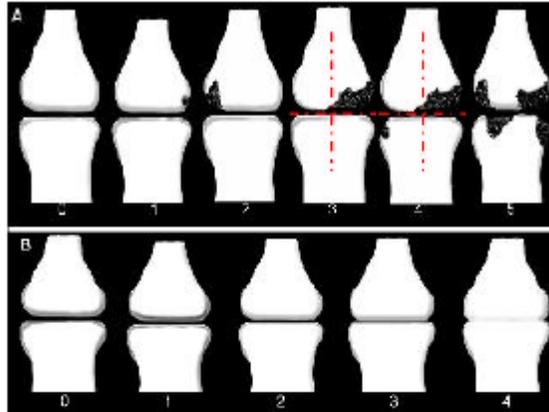
DEA: disminución del espacio articular, IFP: interfalángicas proximales, MCF: metacarpofalángicas, IF: interfalángica, MTF: metatarsfalángica, DSA: destrucción de la superficie articular, SES: Short Erosión Scale.

\* entre paréntesis se especifican las articulaciones a evaluar.

Tabla 4: métodos de valoración radiográfica. Tomado de: Vargas-Guerrero A, Pineda-Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. Revista Colombiana de Reumatología 2006;13(3):214-27.



*Figura 1. Articulaciones evaluadas en el método de Sharp van der Heijde. A) Erosiones. B) Disminución del espacio articular.*



**Figura 2. Método de Sharp van der Heijde.**

A) Puntaje para erosiones por cuadrantes y por quintiles en el caso de erosiones confluentes.

Puntos	Erosiones por cuadrante	% en caso de evaluar por quintiles
1	Discreta o puntiforme	0-20%
2	Mayor tamaño en el mismo cuadrante	20-40%
3	Se extiende más allá de la mitad del cuadrante	40-60%
4	> 3 < 5 (Erosiones puntiformes en los cuatro cuadrantes)	60-80%
5	Colapso completo (5 o más erosiones puntiformes)	80-100%

B) Disminución del espacio articular (DEA). 0 = normal, 1 = DEA focal, 2 = <50%, 3 = > 50% y 4 = anquilosis.

### Matriz de predicción de daño radiográfico:

En 2009, Vastesaeger y cols desarrollaron un modelo de predicción de riesgo de progresión radiográfica rápida (PRR) usando los datos de un ensayo clínico controlado con uso de infliximab de 1049 pacientes con AR temprana (ASPIRE) donde los pacientes eran vírgenes al uso de metotrexate (MTX) y fueron aleatorizados a recibir monoterapia con MTX o MTX en combinación con 3 a 6 mg de infliximab/kg durante 46 semanas y en otro estudio clínico controlado en 428 pacientes con AR establecida (ATTRACT). En este estudio se incluyeron pacientes con AR activa a pesar de tratamiento estable con MTX ( $\geq 12.5$  mg/semana) y se aleatorizaron a continuar con MTX y placebo o MTX con infliximab a dosis de 3 a 10 mg/kg por 54 semanas. Se definió PRR al aumento de

≥5 unidades del método SvdH en un año. A través de regresiones logísticas se determinaron los factores de riesgo para PRR y se diseñaron las matrices que se muestran en los gráficos 3 y 4. Estos modelos son preliminares y ayudan a identificar a grupos de pacientes con mayor riesgo de PRR los cuales requieren de una terapéutica más agresiva. Aun es necesario que sean probados en otras poblaciones no controladas y con otros tratamientos para establecer un modelo de riesgo definitivo que sirvan como guía para el manejo de pacientes con AR (24).

**A**

		IFX + MTX			MTX mono				
28 SJC	>17	8 (5,14)	11 (7,16)	14 (9,20)	33 (22,47)	40 (30,51)	47 (36,60)	>3	CRP (mg/dl)
	10-17	8 (5,12)	10 (7,14)	13 (9,18)	31 (21,44)	38 (28,48)	45 (34,56)		
	<10	7 (4,12)	9 (6,15)	12 (7,19)	29 (18,44)	35 (24,49)	42 (29,57)		
	>17	6 (4,10)	8 (6,11)	10 (7,15)	17 (11,26)	22 (16,30)	27 (19,37)	0.6-3	
	10-17	6 (4,8)	7 (6,10)	10 (7,13)	16 (11,23)	20 (16,26)	25 (19,33)		
	<10	5 (3,8)	7 (4,10)	9 (6,13)	15 (9,23)	19 (13,27)	23 (16,33)		
	>17	4 (2,8)	6 (3,10)	8 (4,13)	8 (4,15)	11 (6,19)	14 (7,24)	<0.6	
	10-17	4 (4,7)	5 (3,8)	7 (4,11)	7 (4,13)	10 (6,16)	12 (7,21)		
	<10	4 (2,7)	5 (3,8)	6 (4,11)	7 (4,13)	9 (5,15)	11 (6,20)		
		<80	80-200	>200	<80	80-200	>200	RF (U/ml)	

**B**

		IFX + MTX			MTX mono				
28 SJC	>17	11 (7,17)	14 (9,19)	17 (12,23)	30 (20,42)	35 (26,46)	41 (31,52)	>50	ESR (mm/h)
	10-17	9 (6,14)	12 (8,16)	15 (11,20)	26 (18,37)	32 (24,40)	37 (29,47)		
	<10	8 (4,14)	10 (6,16)	13 (8,19)	23 (14,36)	28 (19,40)	33 (23,46)		
	>17	6 (4,9)	7 (5,11)	9 (6,14)	18 (12,27)	22 (16,30)	27 (19,36)	21-50	
	10-17	5 (3,8)	6 (5,8)	8 (6,11)	15 (11,22)	19 (15,25)	23 (17,31)		
	<10	4 (2,7)	5 (3,8)	7 (4,11)	13 (8,21)	17 (11,24)	20 (14,30)		
	>17	3 (2,6)	4 (2,7)	5 (3,9)	10 (6,17)	13 (8,20)	16 (9,26)	<21	
	10-17	3 (1,5)	3 (2,5)	4 (3,7)	9 (5,14)	11 (7,17)	14 (8,21)		
	<10	2 (1,4)	3 (2,5)	4 (2,7)	7 (4,13)	9 (5,15)	12 (7,20)		
		<80	80-200	>200	<80	80-200	>200	RF (U/ml)	

Figura 3: Matriz de predicción de PRR en pacientes con AR temprana (Estudio ASPIRE) en un año. Los números de cada celda se refieren al porcentaje (IC95%) de probabilidad de PRR. Esquema de colores: azul 0-9%; verde 10-19%; amarillo 20-29%, naranja 30-39% y rojo 40-100%.

A		IFX + MTX			MTX Mono			
28 SJC	>17	19 (10,32)	20 (13,30)	22 (13,33)	54 (32,75)	56 (37,74)	58 (38,76)	>3
	10-17	14 (8,23)	15 (9,22)	16 (10,25)	45 (27,64)	47 (31,63)	49 (31,67)	
	<10	10 (4,20)	10 (5,20)	11 (5,23)	35 (18,57)	37 (21,58)	39 (21,62)	
	>17	9 (5,19)	10 (5,18)	11 (6,19)	51 (31,70)	53 (36,69)	55 (37,72)	0.6-3 CRP (mg/dl)
	10-17	7 (3,12)	7 (4,12)	8 (4,13)	41 (28,58)	43 (31,57)	46 (31,61)	
	<10	5 (2,10)	5 (2,10)	5 (2,12)	33 (18,51)	34 (21,51)	36 (21,56)	
	>17	4 (1,14)	5 (2,14)	5 (2,15)	48 (22,75)	50 (25,75)	52 (28,77)	<0.6
	10-17	3 (1,9)	3 (1,9)	4 (1,10)	38 (17,65)	40 (20,65)	42 (20,68)	
	<10	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,8)	30 (12,57)	31 (13,58)	33 (14,61)	
		<80	80-200	>200	<80	80-200	>200	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			

B		IFX + MTX			MTX Mono			
28 SJC	>17	18 (9,31)	19 (12,29)	20 (12,31)	62 (41,79)	63 (48,78)	65 (47,80)	>50
	10-17	13 (7,22)	13 (8,21)	14 (9,23)	52 (33,70)	54 (38,68)	55 (38,71)	
	<10	9 (4,18)	9 (5,18)	10 (5,20)	42 (23,63)	43 (28,63)	45 (28,66)	
	>17	11 (6,20)	12 (7,19)	13 (7,21)	48 (29,68)	50 (33,67)	52 (34,69)	21-50 ESR (mm/h)
	10-17	8 (4,13)	8 (5,12)	9 (5,14)	38 (24,55)	40 (28,54)	42 (28,57)	
	<10	5 (2,11)	6 (3,11)	6 (3,12)	29 (5,47)	31 (18,47)	32 (18,51)	
	>17	7 (2,17)	7 (3,17)	8 (3,18)	35 (15,62)	37 (17,61)	38 (18,64)	<21
	10-17	5 (2,11)	5 (2,11)	5 (2,12)	26 (12,48)	28 (14,48)	29 (14,52)	
	<10	3 (1,8)	3 (1,8)	4 (1,10)	19 (8,38)	20 (9,40)	22 (9,44)	
		<80	80-200	>200	<80	80-200	>200	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			

Figura 4: Matriz de predicción de PRR en pacientes con AR establecida (Estudio ATTRACT) en un año. Los números de cada celda se refieren al porcentaje (IC95%) de probabilidad de PRR. Esquema de colores: azul 0-9%; verde 10-19%; amarillo 20-29%, naranja 30-39% y rojo 40-100%.

Otro modelo matricial de riesgo de PRR fue elaborado por Visser y colaboradores basándose en la cohorte de AR de reciente inicio usada en el estudio Best, donde los pacientes fueron tratados dinámicamente con el objetivo de llevarlos a tener remisión o una actividad baja de la enfermedad ( $DAS \leq 2.4$ ) y a través de análisis de regresión logística se determinaron factores pronósticos en la valoración basal para PRR en base a varias estrategias de tratamiento (figura 4a) que permitieran al médico elegir el mejor tratamiento inicial (45).

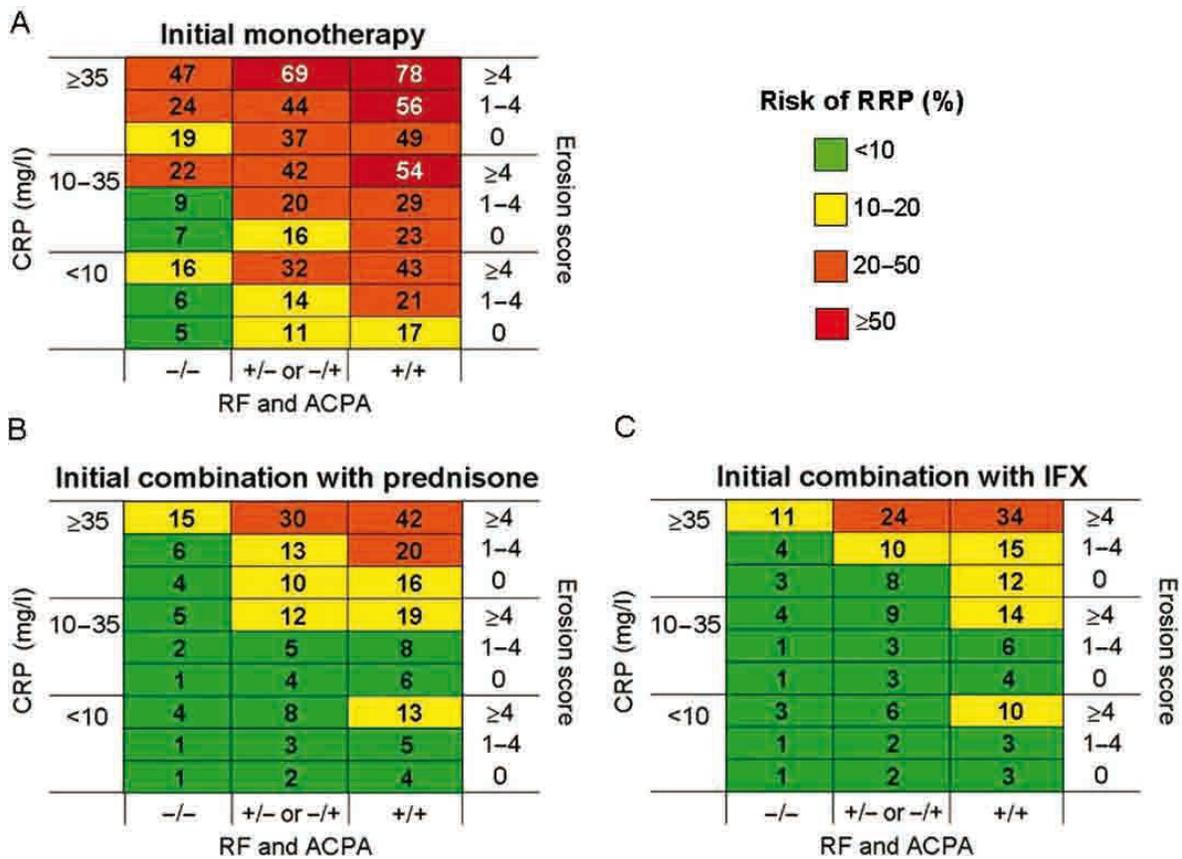


Figura 4a: Matriz de predicción de PRR basada en el estudio BeSt. Se representa el porcentaje de riesgo de PRR tomando en cuenta tres diferentes estrategias de tratamiento.

### Ventana de oportunidad:

Hace varios años el tratamiento de la AR estaba basado en una pirámide donde el más importante era el reposo, cambios en el estilo de vida y AINES. Los FARMES solo se usaban hasta el final (25), además en 1989 Wilske y Healey dieron un paso importante al hacer notar que era necesario invertir la pirámide de tratamiento e iniciar con un tratamiento agresivo en etapas tempranas de la enfermedad, combinando varios fármacos (entre ellos los GC) para evitar o retrasar el daño articular y mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR (26), generándose así el concepto de “ventana de oportunidad” (27) que postula que en

la artritis de reciente inicio existen menos células enfermas por lo cual un tratamiento agresivo en esta etapa será más efectivo (sobre todo sobre el daño articular) que el mismo tratamiento en fases posteriores. Existen varios estudios que apoyan esta estrategia de tratamiento combinado y temprano. En el estudio Cobra se utilizó prednisolona a dosis de 60 mg/día con disminución gradual hasta 7.5 mg/día en 7 semanas en combinación con metotrexato (MTX) y sulfasalazina (SSZ) comparados con uso de SSZ sola demostrando de manera significativa disminución de la progresión radiológica a 6 meses y a 5 años en el grupo de tratamiento con GC (aumento de 5.4 puntos /año en el índice de Sharp en el grupo de tratamiento combinado vs 8.6 puntos /año en el grupo control). No hubo diferencias en los efectos adversos a largo plazo al compararse con otras estrategias sin GC (28-30). Kirwan y el Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group (ARC-LDG) en 106 pacientes con AR de menos de 2 años de evolución que tenían un tratamiento convencional con FARMES y AINES, fueron aleatorizados a recibir prednisolona 7.5 mg/día o placebo por 2 años. La media de cambio en el puntaje de Larsen a los 2 años fue de 0.72 unidades en el grupo con GC y de 5.37 en el grupo placebo ( $p= 0.004$ ), sin diferencias en la presencia de efectos adversos entre ambos grupos (31,32). En el estudio FIN-RACo que incluyó 195 pacientes con AR de menos de 2 años de evolución y vírgenes a tratamiento con FARMES, que fueron aleatorizados a recibir terapia combinada con MTX, SSZ, hidroxicloroquina y prednisona o monoterapia con SSZ con o sin prednisona. La remisión fue mayor en el grupo de terapia combinada (40% IC95% 29-52) que en el grupo de monoterapia (18% IC95% 11-28) con  $p<0.0009$ . La progresión radiográfica fue menor en el grupo de terapia combinada comparado con el de monoterapia con una media de cambio del puntaje de Larsen a los 2 años de 14 (IC95% 11-19) y 20 (IC95% 17-24) respectivamente ( $p<0.001$ ) (33). En el seguimiento a 11 años en 165 pacientes se mantuvo la tendencia a mayor daño articular en el grupo de monoterapia con una media de cambio de Larsen de 27 (IC95% 22-33) comparado con el tratamiento combinado con media de cambio de 17 (IC 95% 12-26) con  $p=0.037$ . El recibir monoterapia en los primeros 2 años fue un factor de riesgo para mayor daño

articular (OR 2.39 IC95% 1.78-4.84). En este estudio señalan que la diferencia en el daño articular no se explica del todo por el uso de GC, sino más bien por el tratamiento combinado inicial dentro de la ventana de oportunidad (34). En el estudio BARFOT que incluyó 250 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, vírgenes a tratamiento y fueron aleatorizados a recibir FARMES más prednisona 7.5 mg/día o bien solo FARMES por 2 años. Se observó una menor progresión radiográfica en el grupo con GC con una media de cambio en la calificación de Sharp modificada por van der Heijde (SVH) de  $2.4 \pm 5.3$  al año y de  $5.2 \pm 9$  en el segundo año comparado con el grupo sin GC que tuvieron medias de cambio de  $5.3 \pm 9.3$  en el primer año y de  $9.1 \pm 14.3$  en el segundo año ( $p= 0.035$  y  $0.019$  respectivamente). La remisión también fue más frecuente en el grupo tratado con GC (55.5%) que en el grupo sin GC (32.8%)  $p=0.001$ . Los cambios en la densidad mineral ósea solo fue importante entre las mujeres posmenopáusicas por lo que se recomienda seguir las recomendaciones para la prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides (35). En el estudio Utrecht incluyó 81 pacientes con AR de menos de un año de evolución y sin tratamiento previo con FARMES fueron aleatorizados a recibir 10 mg de prednisona al día o placebo. Se permitió el uso de AINES en ambos grupos y a los 6 meses se podía agregar sulfasalazina 2 gr/día si era necesario. El uso de GC disminuyó la progresión radiográfica de manera significativa (sobre todo en los cambios erosivos) a los 12 meses con media de cambio de SVH de  $8 \pm 13$  en el grupo de tratamiento y de  $15 \pm 15$  en el grupo placebo ( $p= 0.008$ ) que se mantuvo a los 24 meses con SVH  $16 \pm 23$  y  $29 \pm 26$  respectivamente ( $p= 0.007$ ). Debido a que no hubo uso concomitante de otros FARMES al inicio del estudio es posible valorar el efecto del uso de los GC sobre el daño articular. No hubo diferencias significativas en las mediciones de calidad de vida, capacidad funcional y efectos adversos (36). En el estudio BeSt que incluyó 508 pacientes con AR de menos de 2 años de evolución y se compararon 4 estrategias de tratamiento en AR (monoterapia secuencial, terapia combinada escalonada, terapia combinada inicial con prednisona en dosis altas y esquema de reducción como en el estudio COBRA y terapia combinada con anti TNF); en los dos últimos grupos hubo menor progresión radiográfica y más rápida

respuesta al tratamiento que en los primeros dos grupos. La media de cambio de SVH a los dos años fue de  $9.0 \pm 17.9$  en el grupo 1; de  $5.2 \pm 8.1$  en el grupo 2; de  $2.6 \pm 4.5$  en el grupo 3 y de  $2.5 \pm 4.6$  en el grupo 4 ( $p=0.005$  comparando grupos 3 y 4 contra 1 y 2). No hubo diferencias significativas en la presencia de eventos adversos (37).

## **Pregunta de Investigación**

- ¿Cuál es la utilidad de una matriz de predicción de daño radiográfico rápido según Vastesaeger y BeSt en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio?

## **Planteamiento del problema y justificación**

El objetivo actual de la terapia en AR es el control riguroso de la inflamación para así detener el daño que causa la enfermedad y evitar la incapacidad secundaria. Una matriz de predicción de riesgo radiográfico en base a variables clínicas, serológicas y radiográficas nos permitiría desde la valoración inicial clasificar y estratificar a los pacientes que podrían beneficiarse con intervenciones terapéuticas más intensas

## **Planteamiento del problema**

- No existe hasta el momento una matriz de predicción de daño radiográfico estandarizado.
- La AR es una enfermedad que cursa con daño progresivo independiente de la inflamación, lo que conduce a discapacidad por lo que se hace necesario establecer tratamiento agresivo de manera temprana (ventana de oportunidad), lo que podría evitar el daño acumulado es por eso que se hace énfasis en establecer terapia temprana y oportuna. El estudio BeSt demostró que la terapia combinada y los biológicos disminuyen erosiones. Hasta este momento se conocen factores predictores de daño articular pero no contamos con herramientas predictivas estandarizadas que estratifiquen a pacientes en base al riesgo radiográfico de manera individual ya que no hay una matriz de predicción establecida.

La matriz de daño radiográfico se realizó en base a 2 ensayos clínicos controlados con uso de MTX e infliximab pero se desconoce su utilidad en poblaciones abiertas y con uso de otros medicamentos.

### **Hipótesis alterna**

Las matrices de Vastesaeger y BeSt son capaces de detectar a aquellos pacientes con riesgo de progresión radiográfica rápida

### **Hipótesis nula**

Las matrices de Vastesaeger y BeSt no son capaces de detectar a aquellos pacientes con riesgo de progresión radiográfica rápida

### **Objetivo**

Conocer la utilidad de los modelos matriciales según Vastesaeger y BeSt para riesgo de predicción de progresión radiográfica rápida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio

### **Objetivos secundarios:**

- a) Clasificar a los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio según la probabilidad de progresión radiográfica rápida al momento de la primera consulta y al año de evolución de la enfermedad.
- b) Describir las características clínicas de los pacientes con PRR comparados con aquellos sin PRR.
- c) Determinar el grado de mejoría en base a DAS-28 y a criterios de ACR 20, 50 y 70 y su relación con la PRR.

## **Diseño metodológico**

Estudio descriptivo, comparativo y longitudinal.

## **Sujetos y métodos**

Se incluyeron a pacientes de la cohorte de Artritis Reumatoide de inicio reciente del servicio de Reumatología del Hospital General de México (ARRECIEN), integrada por 283 pacientes que cumplen criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1987, con menos de 1 año de inicio de la enfermedad.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con Artritis Reumatoide con menos de 1 año de evolución de síntomas y que cumplan los criterios de clasificación de ACR de 1987
2. Pacientes mayores de 16 años.
3. Que tengan expedientes clínicos con datos completos
4. Pacientes que tengan al menos 2 juegos de radiografías (basal y al año) entre ellas proyecciones posteroanterior y oblicuas de manos y pies.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con expedientes incompletos
2. Pacientes con radiografías ilegibles o incompletas.
3. Pacientes con diagnóstico diferente a AR.

## **Métodos:**

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se recabaron datos sociodemográficos y clínicos de la primer visita (basal) en la clínica de ARRECIEN y en la visita a los 12 meses de seguimiento. Se recabaron los datos demográficos como sexo, escolaridad y edad; datos clínicos y serológicos como conteo de articulaciones dolorosas, inflamadas, RAM, EVA de dolor, EVA de valoración global del paciente y el médico, niveles de VSG, PCR, Factor reumatoide (FR), calidad de vida (Euro-Qol 5D), capacidad funcional (HAQ-DI), actividad de la enfermedad (DAS-28 y CDAI) y tratamiento utilizado. La respuesta al tratamiento se midió con los criterios de ACR 20, 50 y 70% y por DAS-28.

La valoración de la progresión radiográfica se realizó mediante el método de Sharp modificado por van der Heijde (SvdH), determinando disminución de espacios articulares y número de erosiones. Se calculó el puntaje por EROS, DEA y total en la valoración basal y anual. Posteriormente se calculó la diferencia y el porcentaje de cambio en estas mediciones. Se consideró progresión radiográfica rápida si presentaba un aumento en el puntaje de la escala de SvdH  $\geq 5$  Unidades/año. Las placas fueron evaluadas por dos observadores cegados y se calculó la concordancia inter e intraobservador. Se determinó la sensibilidad al cambio y la diferencia mínima detectada clínicamente significativa. La matriz de predicción de pacientes con AR temprana se aplicó en la valoración basal de los pacientes valorados y se agrupó en base al nivel de riesgo de PRR que tuvieron y se determinó la diferencia entre tratamiento con monoterapia o combinado. En esta cohorte se manejó un tratamiento similar en la mayoría de los pacientes con MTX y sulfasalazina y en algunos casos con glucocorticoides. Estos grupos de riesgo también se correlacionaron con otras variables clínicas como sexo, edad, grado de actividad, respuesta terapéutica, etc. Se valoró si la matriz fue capaz de predecir un riesgo elevado de PRR para detectar grupos de pacientes que ameriten tratamiento combinado con FARMES y glucocorticoides o con biológicos.

**Cálculo del tamaño de muestra:** La muestra será a conveniencia.

Aunque si consideramos que en los datos previos por lo menos el 40% de los pacientes con AR temprana tienen erosiones y si esperamos que esto aumente por lo menos en un 20%. El cálculo del tamaño de muestra se hizo con la fórmula para estimación de dos grupos en base a diferencia de dos proporciones. Aplicando la fórmula de

$$n = 2 \left[ (z_{\alpha} \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1+1/q_2)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1) + P_2(1-P_2)(1/q_2)})^2 / (P_1-P_2)^2 \right]$$
,  
con alfa de 0.05, poder 0.80 entonces:

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 0.84$

$P_1 = 0.40$  y  $P_2 = 0.60$  con una diferencia de 0.20; así: se obtienen 97 pacientes.

**Definición operacional de las variables:**

<b>Tipo de variable</b>	<b>Variable</b>	<b>Medición</b>
Dependiente	Progresión radiográfica rápida	Sharp modificado por Van der Heijde
Independientes	Actividad de la enfermedad  Tipo de tratamiento	DAS-28, CDAI  Monoterapia o tratamiento combinado

	Niveles de FR	U/ml
	Niveles de VSG o PCR	mm/hr o U/ml
	Probabilidad de PRR	Matriz de predicción de daño radiográfico
	Respuesta	ACR 20%, 50%, 70% y DAS-28
Intervinientes	Nivel socioeconómico	Graffar
	Sexo	Femenino/ masculino
	Edad	Años
	Limitación funcional	HAQ
	Calidad de vida	EuroQol 5D

### **Análisis estadístico:**

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión utilizando medias y desviación estándar para variables dimensionales y frecuencias para variables nominales y ordinales. Se realizaron pruebas de sesgo y curtosis para determinar normalidad de las variables. En caso de no tener distribución normal, se emplearon medianas y rangos como medidas de resumen. Para las comparaciones se utilizó prueba de t y ANOVA para variables con distribución normal y chi cuadrada (o Prueba exacta de Fisher) o pruebas de Kruskal Wallis o U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. La significancia estadística se consideró menor a 0.05. Con las variables significativas se construyó un modelo de análisis multivariado que identificó los factores asociados a una mejor respuesta clínica y a PRR. Se calcularon OR para PRR. Se

establecieron correlaciones (de Pearson o Spermán dependiendo del tipo de variables) de la PRR con otras variables como HAQ, DAS-28, FR, etc. Para la valoración radiográfica se determinó la diferencia de la basal y la segunda valoración y se calculó el porcentaje de cambio tanto global como estratificado por el riesgo de daño establecido por la matriz. Para el cálculo de correlación intra e inter observador se calculó coeficientes de correlación intraclase y gráficos de Bland-Altman. Para calcular la sensibilidad al cambio se calculó el SRM y la menor diferencia clínicamente significativa.

### **Aspectos éticos y de bioseguridad**

El manejo de los datos es confidencial. El estudio no tiene riesgos ya que se revisó los datos de forma retrospectiva en los expedientes de los pacientes que ya contaban con datos de laboratorio y tuvieron un par de venopunciones y mínima exposición a Rayos X debido a la toma de RX de manos y pies en dos ocasiones. Se tomarán en cuenta las normas nacionales e internacionales para investigación en seres humanos. (Secretaría de Salud, Declaración de Helsinki, OMS). Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado al entrar a la cohorte de ARRECIEN. Para nuestro estudio ya no es necesario pues solo se revisarán los datos ya registrados.

### **Relevancia y expectativas**

Los resultados del estudio se presentarán en Congresos Mexicanos de Reumatología. Posteriormente se publicará como artículo in extenso en alguna revista internacional indexada.

### **Recursos disponibles**

En el servicio de Reumatología se cuenta con el personal responsable para la selección de los sujetos, la obtención de los datos, la valoración clínica y la toma de las muestras de laboratorio, así como de la valoración de radiografías.

## DEFINICION DE VARIABLES

### A) VARIABLE DEPENDIENTE

Progresión radiográfica rápida (PRR): El daño radiológico es el resultado de la inflamación previa o concurrente de las articulaciones y se correlaciona con la discapacidad funcional. La inflamación articular tiene un curso variable mientras que el daño radiológico suele ser acumulado y puede progresar en ausencia de síntomas de inflamación. La progresión radiográfica es más frecuente en pacientes con recaídas que en aquellos con remisión sostenida con un aumento de >5 puntos en el índice de SvdH en 23% y 7% respectivamente. El método SvdH fue desarrollado en 1989. Las erosiones se valoran en 16 articulaciones en cada mano y muñeca y en 12 articulaciones de los pies (10 metacarpofalángicas, 8 interfalángicas proximales, 2 interfalángicas del pulgar, primera metacarpiana, radio, cúbito, trapecio, trapezoide, naviculares, semilunar, 10 metatarsofalángicas y 2 interfalángicas del primer orjejo). La calificación va de 1 a 5 puntos dependiendo del daño articular (1 = leve a 5 = colapso completo). En pies la calificación va de 0 a 10 puntos. La calificación para erosiones en las manos va de 0 a 160 puntos y en pies de 0 a 120. La disminución del espacio articular es valorado en 15 articulaciones de manos y muñecas (10 metacarpofalángicas, 8 interfalángicas proximales 3ª y 4ª carpometacarpiana, 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides-semilunar y 2 radiocarpales y 12 articulaciones en pies (10 metatarsofalángicas y 2 interfalángicas del primer orjejo). Se califica como sigue: 0= normal, 1= focal 2= generalizado, menor del 50% de la superficie articular, 3= generalizado con más del 50% de la superficie articular o subluxación y 4= anquilosis ósea o luxación completa. El puntaje en disminución de espacio articular va de 0 a 120 en mano y de 0 a 48 en manos. El puntaje total es de 0 a 448 puntos. (22) (figura 1) (Anexo V)

## Método de Sharp-van der Heijde

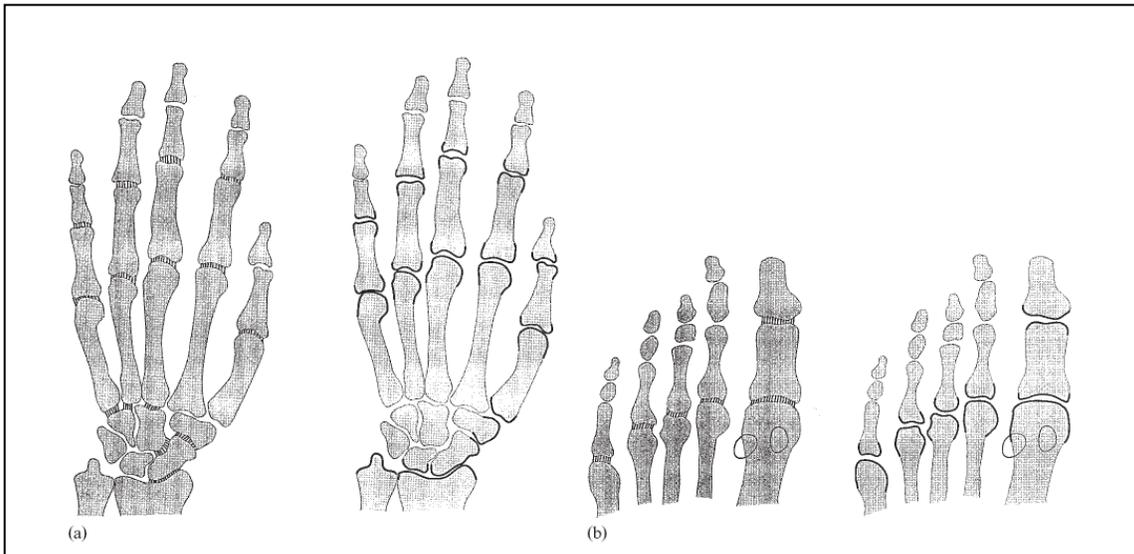


Fig1: Esquema de articulaciones incluidas: izquierda: Disminución de espacio articular y

### B) Variables independientes

#### 1) Matriz de predicción radiográfica rápida:

Es un método que tiene como objetivo tratar de predecir la evolución radiográfica en los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio, sobre la base de múltiples factores de riesgos asociados con el daño articular y el tipo de tratamiento y por medio de la combinación de éstos a través de una matriz visual que es capaz de predecir el riesgo a 1 año de progresión radiográfica rápida basado en que un paciente con determinadas características basales se ubica dentro de la matriz. Este modelo permite al clínico realizar ajustes al tratamiento de acuerdo a la intensidad de la actividad de la enfermedad, la rapidez en la toma de decisión para incluir agentes biológicos después del uso de FARMES o bien manejo conjunto. Además en lugar de definir el riesgo en términos de medias, medianas o intervalos permite clasificar el riesgo en términos de probabilidad permitiendo al médico establecer un pronóstico claro. Para este modelo se utilizó una tasa de progresión anual de  $\geq 5$  SHS U/año para la definición de progresión radiográfica rápida.

Los elementos a utilizar para la realización de la matriz son los factores relacionados con la actividad de la enfermedad: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide y número de articulaciones inflamadas. Los números de cada celda se refieren al porcentaje (IC 95%) de probabilidad de PRR. Tiene un esquema de colores: azul 0-9%; verde 10-19%; amarillo 20-29%, naranja 30-39% y rojo 40-100% (24)

## 2) Actividad de la enfermedad

I) DAS28: Es un índice conformado por las siguientes variables: número de articulaciones inflamadas y número de articulaciones dolorosas de un total de 28; velocidad de sedimentación globular o PCR y estado de salud medido a través de una escala visual análoga (Anexo 3). La fórmula para el cálculo es la siguiente:

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{\text{articulaciones dolorosas}} + 0.28 \cdot \sqrt{\text{articulaciones inflamadas}} + 0.70 \cdot \ln(\text{VSG}) + 0.014 \cdot \text{EVA salud global del paciente, o si se usa PCR}$$

$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{\text{articulaciones dolorosas}} + 0.28 \cdot \sqrt{\text{articulaciones inflamadas}} + 0.36 \cdot \ln(\text{PCR}+1) + 0.014 \cdot \text{EVA salud global del paciente} + 0.96$ . Una calificación del DAS-28 menor de 3.2 se considera actividad leve de la enfermedad. De 3.2 a 5.1 actividad moderada y una calificación mayor de 5.1 como actividad severa (38) (Anexo III).

II) El Clinical Disease Activity Index (CDAI) solo incluye variables clínicas que son el conteo de articulaciones dolorosas, articulaciones inflamadas y escalas visuales análogas de la actividad global de la enfermedad medidas por el paciente y el médico. Además de ser un método sencillo de realizar, se ha encontrado que es un instrumento válido con buena correlación con SDAI y DAS-28. La remisión se considera con valores de  $\leq 2.8$  y baja actividad a valores  $\leq 10$ . La fórmula empleada es: Articulaciones dolorosas + articulaciones inflamadas + valoración global del paciente + valoración global del médico. Utiliza el conteo de 28 articulaciones y tiene un intervalo de 0 a 76 puntos (39)

### III) Velocidad de sedimentación globular (habitualmente referida como VSG)

Consiste en medir la velocidad con la que sedimentan (decantan, caen) los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (Citratado o con EDTA), en un período determinado de tiempo, habitualmente una hora. En la actualidad no existe ningún método de referencia para la determinación de VSG, aunque el ISCH (*International Committee for Standardization in Hematology*) recomienda el de Westergreen como el más aconsejable para la práctica clínica. La VSG es una prueba analítica análoga a las conocidas como *reactante de fase aguda*, como lo es la proteína C reactiva o PCR (No confundir con *Polymerase Chain Reaction*). Esto significa que es un marcador inespecífico, no relacionado con ninguna enfermedad en concreto, cuya elevación implica procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos

IV) Proteína C reactiva (PCR ó CRP por sus siglas en inglés) es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1. La PCR es miembro de la clase de reactivos de fase aguda y su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos. La PCR se liga a la fosfocolina de los microorganismos. Se piensa que colabora con el complemento ligándose a células extrañas y dañadas, y que realice la fagocitosis hecha por macrófagos, quienes expresan un receptor para PCR.

V) Factor reumatoide es un autoanticuerpo de tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (Ig G). Los títulos se encuentran elevados en ciertas patologías reumáticas y en algunas infecciones crónicas (tuberculosis, lepra, entre

otras). Se detectan valores elevados de Factor Reumatoide en el 80% de los pacientes con artritis reumatoide.

### **Variables intervinientes (covariables)**

- 1) Edad: Tiempo vivido expresado en años
- 2) Sexo: Se define como la diferencia física y constitutiva entre el hombre y la mujer, y se clasificó como masculino o femenino respectivamente
- 3) Escolaridad: Expresada en años de educación formal a partir del primero de primaria.
- 4) Tiempo de evolución con la enfermedad: Tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones reumatológicas y la valoración actual del paciente
- 5) Enfermedades concomitantes: Patologías diferentes a la reumatológica presentes en el paciente
- 6) *Capacidad funcional medida por HAQ (Health Assesment Questionarie)*: El HAQ es un cuestionario genérico autoaplicado, pero también puede administrarse en entrevistas cara a cara o por vía telefónica realizadas por personal entrenado. Esta diseñado para valorar la capacidad funcional habitual del paciente en la última semana. Toma aproximadamente cinco minutos en completarse. Es compuesto de 20 ítems o preguntas formando ocho categorías en las cuales al menos hay dos preguntas. Las categorías son las siguientes:

- I) Vestirse y arreglarse
- II) Levantarse
- III) Comer
- IV) Caminar
- V) Higiene
- VI) Alcanzar cosas

- VII) Agarrar
- VIII) Actividades

Para cada una de estas categorías, los pacientes reportan la dificultad que ellos tienen al realizar las actividades especificadas en los ítems de subcategorías (variables componentes).

Hay cuatro posibles respuestas para cada pregunta:

0= Sin ninguna dificultad

1= Con alguna dificultad

2= Con mucha dificultad

3= No puede hacerlo

La escala de salida permite discriminar entre la ausencia de discapacidad y la discapacidad completa. La escala no es completamente continua pero tiene 25 posibles valores (0, 0.125, 0.250, 0.375.....3). La escala de salida se obtiene al sumar el puntaje de las ocho categorías. La calificación de cada categoría es determinada por el puntaje mayor de las subcategorías o componentes. La suma total se divide entre el número de categorías contestadas obteniéndose valores entre 0 y 3. Es necesario que el paciente conteste al menos 6 de las 8 categorías para que el HAQ pueda ser calculado. Cuando el paciente no utiliza ayuda de terceros o aparatos de ayuda señalados para cada categoría, la calificación final no se modifica. En caso contrario la calificación del ítem es aumentada de 0 ó 1 a 2 y si la calificación es de 3, esta no se modifica. Finalmente se incluye una Escala Visual Análoga diseñada para valorar la presencia o ausencia de dolor relacionado con artritis y su severidad en la última semana. Las calificaciones globales de 0 a 1 representan una discapacidad leve a moderada, las calificaciones de 1 a 2 discapacidad moderada a severa y calificaciones de 2 a 3 discapacidad severa a muy severa. Las calificaciones promedio que han sido reportadas en estudios poblacionales es de 0.49, en osteoartritis de 0.8 y en

artritis reumatoide de 1.2. El HAQ es muy sensible al cambio y usualmente se considera que la diferencia mínima clínicamente importante es de 0.22 (40-43) (ver anexo VIII)

#### 7) *Instrumento para medir calidad de vida: EuroQol 5D*

El EQ-5D es un instrumento genérico de medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) (fig. 1) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general (fig. 2). Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que completo el cuestionario. En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es «no (tengo) problemas »; con un 2 si la opción de respuesta es «algunos o moderados problemas»; y con un 3 si la opción de respuesta es «muchos problemas».

La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones –estados de salud– posibles, que pueden utilizarse como perfiles.

Por ejemplo, un individuo que señale que no tiene problemas para caminar (1), no tiene problemas con el cuidado personal (1), tiene algunos problemas para realizar sus actividades cotidianas (2), tiene moderado dolor o malestar (2) y no está ansioso o deprimido (1), se ubica en el estado de salud 11221.

La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical de 20centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

El índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtienen a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EuroQol 5D. El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos para el índice, correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte. De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular AVAC (años de vida ajustados por calidad), útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de costo-efectividad o coste-utilidad.

Para calcular el valor de cualquier estado de salud, primero, se asigna el valor de 1 al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (tabla 1). Posteriormente, si hay problemas de nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel 3, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por 2. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3 – un parámetro que representa la importancia dada a problemas de nivel 3 en cualquier dimensión— se resta una sola vez cuando existe al menos una dimensión con problemas de nivel 3. Por ejemplo, en el caso del estado de salud 13111 se partiría del valor 1 y se restaría la constante y 0,2024 ( $0,1012 \times 2$ ) por haber problemas de nivel 3 en la dimensión de cuidado personal (tabla 1). Además, se le restaría el parámetro N3, lo que finalmente daría un índice de 0,4355 ( $0,4355 = 1 - 0,1502 - 0,2024 - 0,2119$ ).

## Resultados:

Se estudiaron 45 pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio, de los cuales 43 (95.6%) eran del sexo femenino y tenían una edad promedio de  $37.25 \pm 11.26$  años. La escolaridad fue de  $8.16 \pm 3.30$  años. Todos los pacientes tuvieron factor reumatoide positivo con una mediana de 561 (8.9-5090) y solo a 27 (60%) se les determinaron anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado con una mediana de 283.6 (0.81-620). Las características del tratamiento se observan en la tabla 1. Se reportó uso previo de glucocorticoides (GC) en 27 (60%) pacientes pero a los 12 meses ya solo 7 (15.6%) pacientes continuaban tomando GC. Solo un paciente estaba con monoterapia (con metotrexate); 27 pacientes (60%) estaban tomando 2 FARMES y 17 (37.8%) tomaban 3 FARMES.

Medicamento	N (%)	Dosis media (DE)
Uso previo de GC	27 (60)	NR
Metotrexate	45 (100)	15.39 (2.61)
Sulfasalazina	43 (95.6)	1627.9 (269.3)
Cloroquina	2 (4.4)	150
Hidroxicloroquina	2 (4.4)	200
Leflunomida	1 (2.2)	20
Glucocorticoides basal	14 (31.3)	7.67 (5.9)

Tabla 1: Características del tratamiento

Con respecto a las características clínicas se encontró que el tiempo promedio de seguimiento fue de  $62.09 \pm 30.68$  meses, solo 6 pacientes (13.3%) tuvieron manifestaciones extra-articulares y 5 pacientes (11.1%) tuvieron tabaquismo positivo. En la valoración basal la capacidad funcional fue de I en 3 (6.7%); de II en 27 (60%); de III en 13 (28.9%) y de IV en 2 pacientes (4.4%). La mediana de la rigidez articular matutina (RAM) fue de 60 (0-480) minutos. El número promedio de articulaciones dolorosas (AD) fue de  $23 \pm 14$  y de articulaciones inflamadas

(AI) de  $13 \pm 10$ , con una escala visual análoga de dolor (EVAD) de  $66.04 \pm 26.7$  y una escala de evaluación global de la salud por el paciente (EESp) de  $52.76 \pm 25.14$ . La calidad de vida medida por EQ5D fue de  $0.34 \pm 0.39$  y el termómetro de  $60.63 \pm 24.55$ . La PCR fue de  $27.40 \pm 39.56$  mg/dl y la VSG3 fue de  $34.67 \pm 14.75$  mm/h. En la tabla 2 y gráfico 1 y 4 se muestran las diferencias en las mediciones basal y a los 12 meses. En 28 pacientes (62.2%) se encontró progresión radiográfica rápida ( $\geq 5$  unidades en la calificación de SvdH al año) principalmente con aumento en la calificación de disminución de espacios articulares ya que la diferencia en la calificación de erosiones fue de  $1.09 \pm 6.42$  y en la de espacios articulares fue de  $7.89 \pm 8.78$ . Las características de la progresión radiográfica se observan en la tabla 3 y gráficos 2 y 3.

Variable	Basal	12 meses	p	Diferencia	% de cambio
RAM min	60(0-480)*	0 (0-120)*	0.000	-69.16(102)	-33.9(199)
AD28	16(9)	4(6)	0.000	-11.73(9.28)	-66.89(47.45)
AI28	11(8)	1(2)	0.000	-9.84(7.88)	-76.39(53)
EESp	6.07(2.9)	3.36(2.46)	0.000	-2.71(3.2)	-26.78(85.65)
EESm	5.38(2.5)	1.89(1.48)	0.000	-3.49(2.38)	-55.84(47.4)
DAS28	5.91(1.14)	3.15(1.25)	0.000	-2.76(1.51)	-45.13(22.87)
CDAI	10.91(11.7)	9.9(9.82)	0.000	-27.24(17.8)	-63.49(53.2)
HAQ-DI	0.90(0.70)	0.27(0.36)	0.000	-0.64(0.63)	-56.16(51.8)
VSG	34.67(14.75)	24.81(14.97)	0.000	-9.10(14.89)	-6.11(95.92)

Tabla 2: Características clínicas de la visita basal y a los 12 meses. Se expresan en media y desviación estándar, excepto en donde hay \* donde se expresa en mediana y rangos intercuantiles. RAM: rigidez articular matutina, AD28: articulaciones dolorosas del DAS28, AI28: articulaciones inflamadas del DAS28, EESp: escala visual de la valoración global de la enfermedad por el paciente; EESm: escala visual de la valoración global de la enfermedad por el médico.

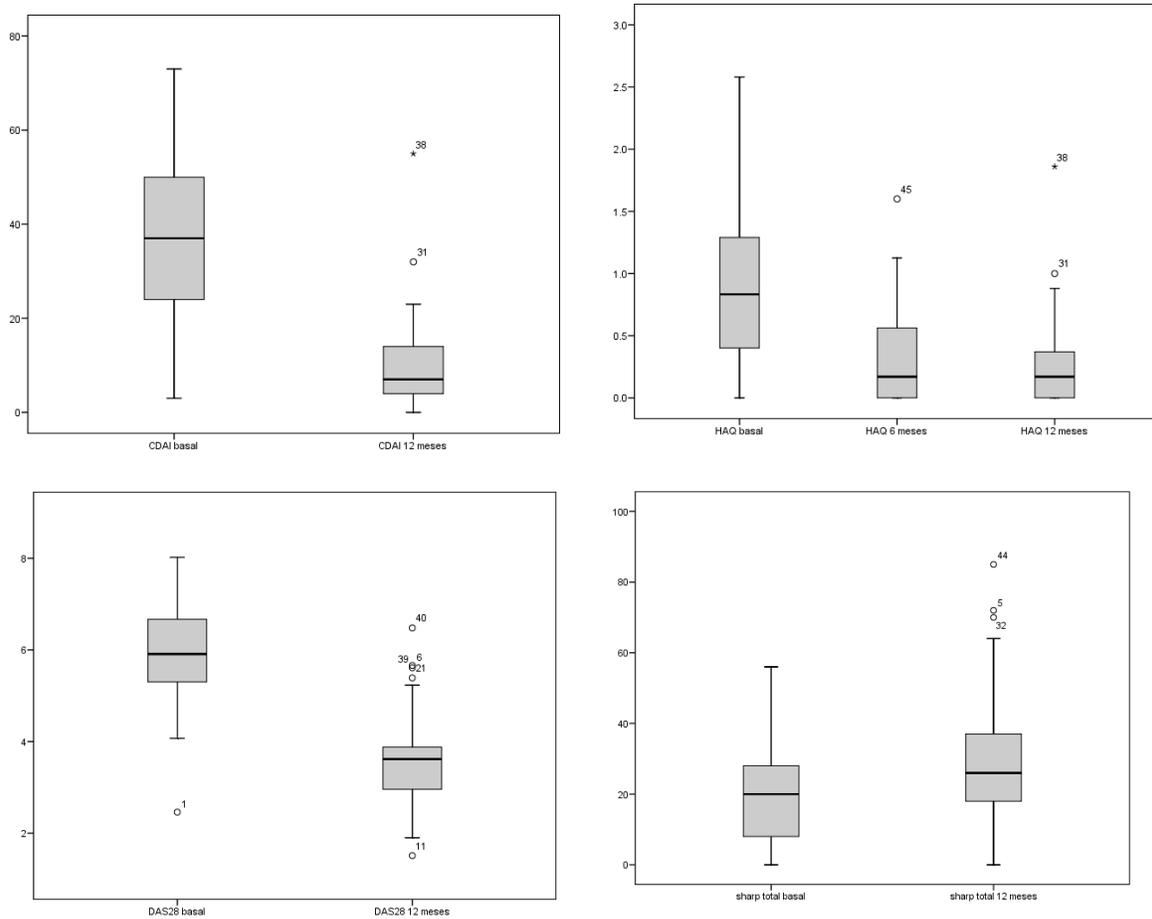


Gráfico 1: Cambios en la valoración basal y a los 12 meses en CDAl, HAQ-DI, DAS28 y Sharp van der Heide.

Variable	Basal	12 meses	p	diferencia	% cambio
Erosiones	0.18(0.91)	1.27(6.45)	0.26	1.09(6.42)	33(58)
Espacios articulares	20.44(13.4)	28.33(15.57)	0.000	7.89(8.78)	51(62)
SvdH	20.62(13.5)	29.73(17.9)	0.000	9.11(9.0)	52(62)

Tabla3: Progresión radiográfica.

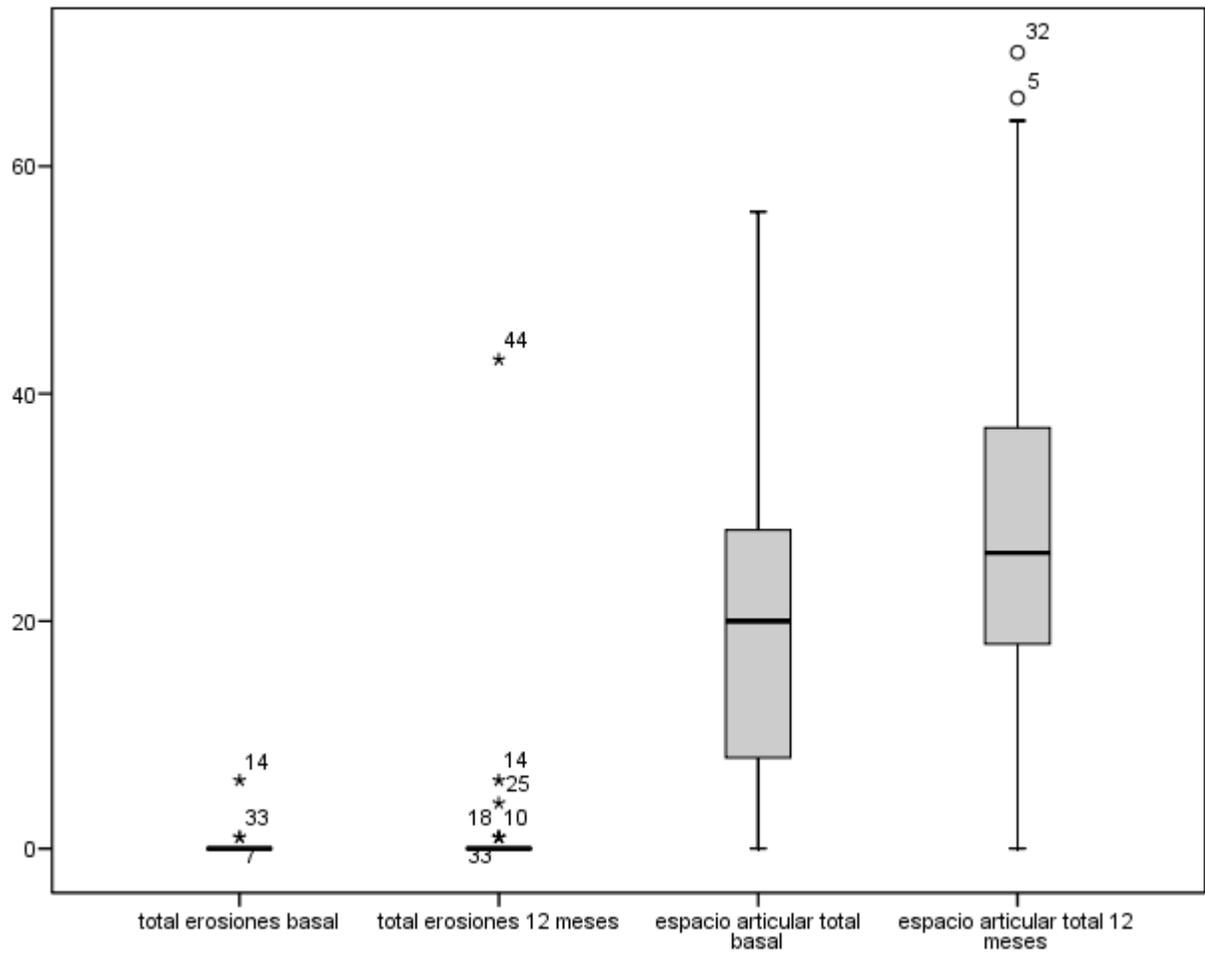
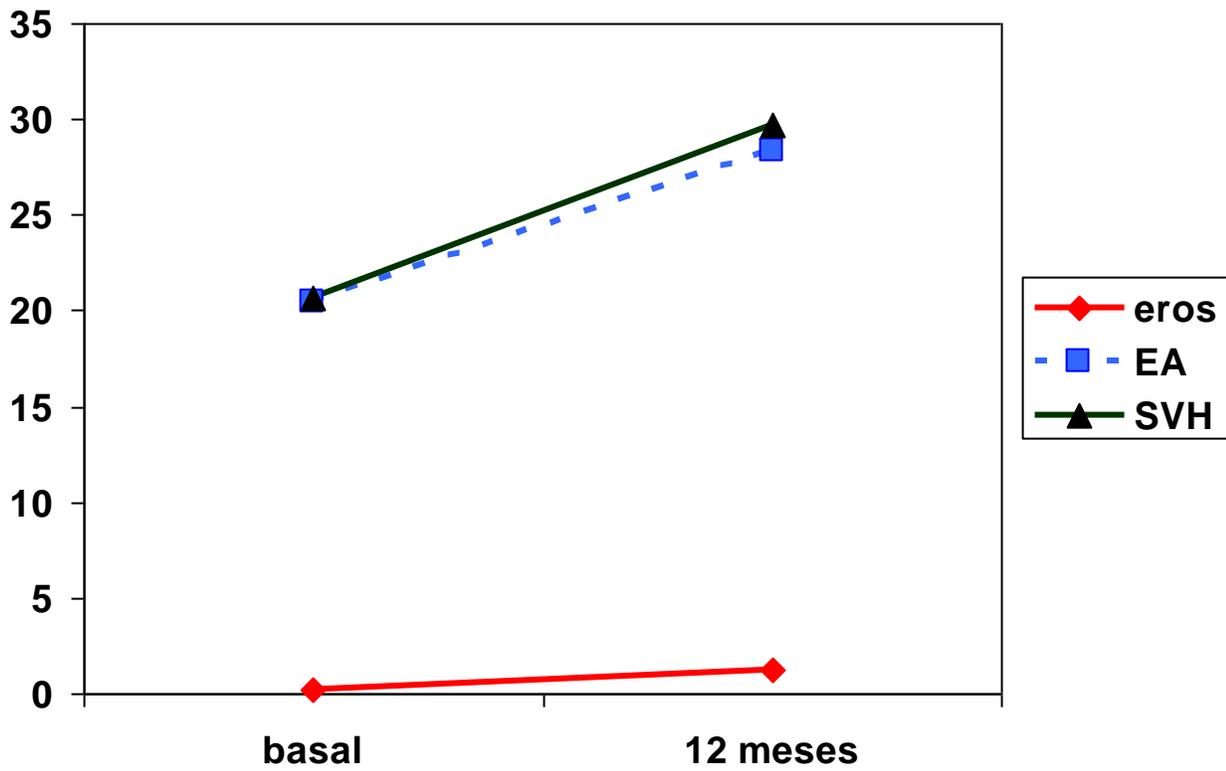
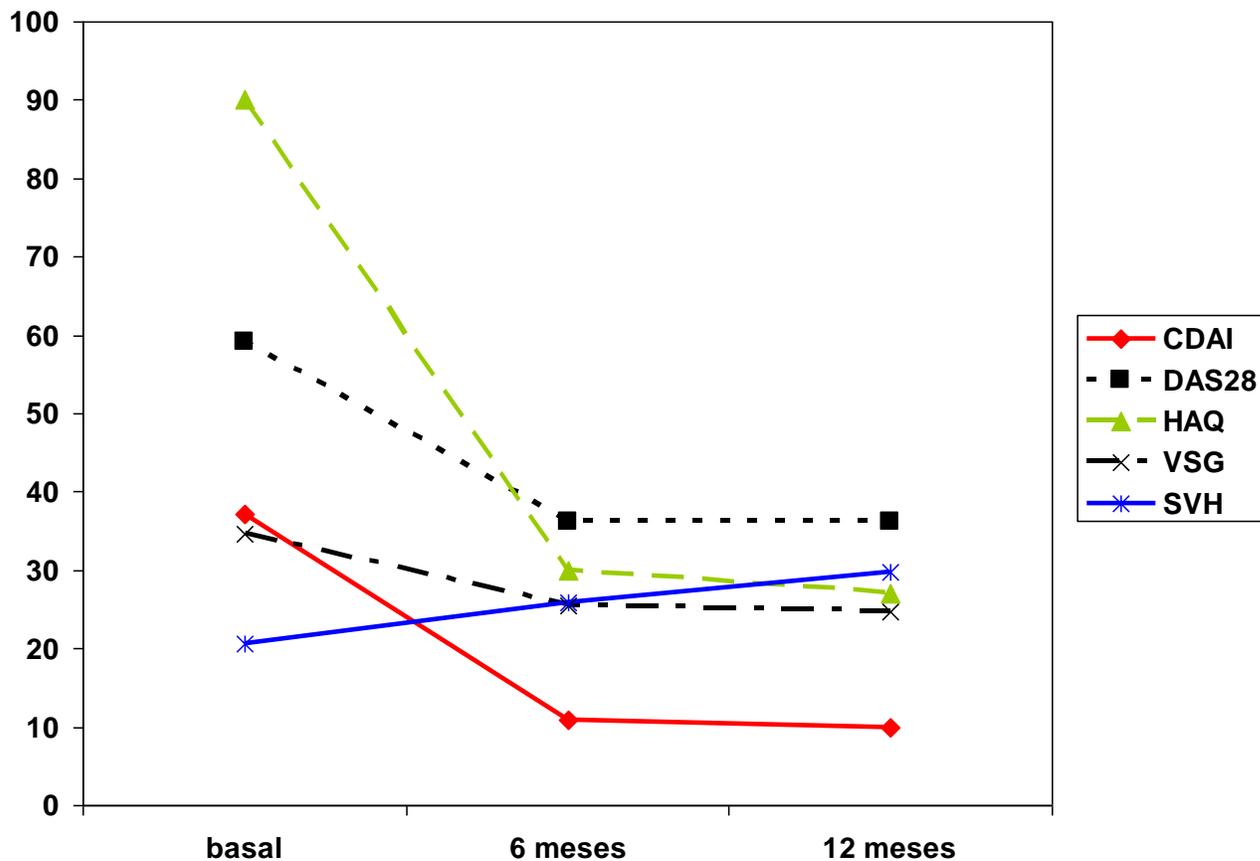


Gráfico 2: Cambios en el puntaje de erosiones y espacio articular en la valoración basal y a los 12 meses.



Grafica 3: Cambios en la puntuación en la valoración de erosiones, espacios articulares y SvdH total. La progresión fue principalmente en la disminución de espacios articulares más que en erosiones.



Grafica 4: Valoraciones clínicas en la visita basal y a los 12 meses. Hubo mejoría en la mayoría de las mediciones excepto en la progresión radiográfica. El HAQ esta multiplicado por 100 y el DAS28 por 10.

Al aplicar las matrices de predicción radiográfica rápida de Vastesaeger y del estudio BeSt se encontró que al introducir las variables clínicas y serológicas basales de los pacientes, estos se distribuyeron desde un riesgo muy bajo hasta uno muy alto en base a la estrategia de tratamiento inicial supuestamente elegida. La disminución del riesgo de PRR entre los pacientes con monoterapia en comparación con los que iniciaran con tratamiento combinado de FARMES con biológico o glucocorticoides podría ser de 67 al 80% en promedio, sin diferencias importantes entre la combinación con biológicos y glucocorticoides. En la tabla 4 y 5 se muestra la información más detallada.

Monoterapia	MTX + Infliximab	p	Diferencia	%de cambio
19.40(6.43)	6.53(2.55)	0.000	12.87(3.65)	66.89(2.65)

Tabla 4: Riesgo de PRR en base a la matriz de Vastesaeager. Se muestran las medias y desviación estándar de los porcentajes del riesgo de PRR.

Monoterapia	FARME y GC	FARME y biológico	p	diferencia	%de cambio
a	B	C			
22.67(15.0)	6.47(6.6)	4.96(5.14)	ab: 0.000	16.2(8.6)	74.95(5.7)
			ac: 0.000	17.7(10.1)	80.51(14.2))
			bc: 0.131	1.5(1.5)	21.0(11.3)

Tabla 5: Riesgo de PRR en base a la matriz del estudio BeSt. Se muestran las medias y desviación estándar de los porcentajes del riesgo de PRR.

En base a las categorías de riesgo propuestas por la matriz de Vastesaeager, si los pacientes solo usaran monoterapia más del 90% tendrían un riesgo de bajo a moderado (10-29%), mientras que si usaran terapia combinada con biológico todos los pacientes estarían en riesgo muy bajo a bajo (0-19%). Basándose en la matriz del estudio BeSt, si los pacientes recibieran únicamente monoterapia tendrían un riesgo de moderado a alto (10-50%), mientras que si recibieran tratamiento combinado con glucocorticoides y/o biológicos, la mayoría tendría un riesgo de PRR bajo a moderado (0-19%) (tablas 5 y 6)

Riesgo de PRR	Monoterapia n(%)	Combinada con biológico n(%)
<b>Muy bajo (0-9%)</b>	0 (0)	43 (95.6)
<b>Bajo (10-19%)</b>	20 (44.4)	2 (4.4)
<b>Moderado (20-29%)</b>	23 (51.1)	0 (0)
<b>Alto (30-39%)</b>	1 (2.2)	0 (0)
<b>Muy alto (40-100%)</b>	1 (2.2)	0 (0)

Tabla 5: categorías de riesgo de PRR según la matriz de Vasteseager.

Riesgo de PRR	Monoterapia n(%)	Combinada con GC n (%)	Combinada con biológico n (%)
<b>Bajo (&lt;10%)</b>	0 (0)	37 (82.2)	39 (86.7)
<b>Moderado (10-19%)</b>	30 (66.7)	5 (11.1)	4 (8.9)
<b>Alto (20-50%)</b>	12 (26.7%)	3 (6.7%)	2 (4.4)
<b>Muy alto (&gt;50%)</b>	3 (6.7%)	0 (0)	0 (0)

Tabla 6: categorías de riesgo de PRR en base al estudio BeSt.

Al calificar los juegos de radiografías de manos y pies se encontró que 28 (62.2%) tuvieron PRR sobre todo con aumento en la calificación del estrechamiento articular (gráfico 2 y 3). No se encontró correlación entre las calificaciones de SvdH y las calificaciones de riesgo establecidas por las matrices y tampoco hubo diferencias significativas en las calificaciones del SvdH en ninguna de las categorías de las matrices entre los que si tuvieron PRR y los que no (tabla 7).

Matriz	Estrategia de tratamiento	Con PRR (28)	Sin PRR (17)	P
Vasteseager	Monoterapia	19.93 (7.05)	18.53 (4.29)	NS
	FARME+biológico	6.75 ((2.93)	6.18 (1.74)	NS
BeSt	Monoterapia	22.25 (12.08)	23.35 (19.3)	NS
	FARME+GC	5.96 (4.49)	7.29 (9.13)	NS
	FARME+biológico	4.46 (3.36)	5.76 (7.24)	NS

Tabla 7: Porcentaje de riesgo de PRR según la estrategia de tratamiento inicial propuesta por las matrices de riesgo, en los pacientes con y sin PRR.

Al dividir a los pacientes en base a las categorías de riesgo de PRR de las matrices, se encontró que los pacientes que si tuvieron PRR en realidad, se distribuyeron predominantemente en los grupos de riesgo bajo a moderado cuando se proponía una terapia un solo FARME; pero cuando se proponían terapias combinadas con GC o biológicos la mayoría quedaban en riesgo muy bajo a bajo, por lo que estos pacientes tal vez se hubieran beneficiado con el inicio de una terapéutica más agresiva (tabla 8 y 9).

Porcentaje de riesgo de PRR según Vasteseager n(%)						
Estrategia terapéutica	PRR	Muy bajo (0-9)	Bajo (10-19)	Moderado (20-29)	Alto (30-39)	Muy alto (40-100)
Monoterapia	Con PRR (28)	0 (0)	13 (46)	13 (46)	1 (3.6)	1 (3.6)
	Sin PRR (17)	0 (0)	7 (41)	10 (59)	0 (0)	0 (0)
FARME +biológico	Con PRR (28)	26 (93)	2 (7)	0(0)	0(0)	0(0)
	Sin PRR (17)	17 (100)	0 (0)	0(0)	0(0)	0 (0)

Tabla 8: Distribución de los pacientes con y sin PRR en base a las categorías de riesgo y estrategias terapéuticas de la matriz de Vasteseager.

Porcentaje de riesgo de PRR según el estudio BeSt n(%)					
Estrategia terapéutica	PRR	Bajo (<10)	Moderado (10-19)	Alto (20-50)	Muy alto (>50)
Monoterapia	Con PRR (28)	0 (0)	17 (60.7)	10 (35.7)	1 (3.6)
	Sin PRR (17)	0 (0)	13 (76.5)	2 (11.8)	2 (11.8)
FARME + GC	Con PRR (28)	23 (82.1)	4 (14.3)	1 83.6)	0 (0)
	Sin PRR (17)	14 (82.4)	1 (5.9)	2 (11.8)	0 (0)
FARME+	Con PRR	25 (89.3)	3 (10.7)	0 (0)	0 (0)

biológico	(28)				
	Sin PRR (17)	14 (82.4)	1 (5.9)	2 (11.8)	0 (0)

Tabla 9: Distribución de los pacientes con y sin PRR en base a las categorías de riesgo y estrategias terapéuticas de la matriz del estudio BeSt.

Para identificar factores asociados a la presencia de PRR se realizó un análisis bivariado encontrando diferencias significativas en la calificación de SvdH a los 12 meses, en la diferencia y porcentaje de cambio en el puntaje de SvdH; en el número de articulaciones dolorosas en la valoración basal, en el CDAI y HAQ basales y en el DAS 28 a los 12 meses (tabla 10).

En la valoración basal la mayoría de los pacientes tenían actividad alta 35/45 (77.8%) medida por DAS28 pero a los 12 meses la mayoría habían mejorado y tenían actividad leve 14/45 (31.1%) o moderada 24/45 (53.3%) y solo 7 pacientes (15.6%) se mantenían con actividad alta (gráfica 5). Treinta y ocho pacientes (84.4%) tuvieron respuesta por DAS28. Por CDAI en la valoración basal, 41 pacientes (91.1%) tenían actividad alta pero a los 12 meses solo 14 pacientes (31.1%) se mantenían con actividad elevada. La distribución por respuesta ACR 20, 50 y 70% a los 6 y 12 meses se muestra en el gráfico 6. El grado de actividad y respuesta en base a la presencia de PRR se muestran en la tabla 12.

No se encontraron correlaciones significativas del SvdH con otras variables. El HAQ correlacionó con el número de articulaciones dolorosas ( $r = 0.75$ ,  $p 0.000$ ), con el número de articulaciones inflamadas ( $r= 0.77$ ,  $p 0.000$ ), con CDAI ( $r= 0.66$   $p 0.000$ ), EQ5D  $-0.67$  ( $0.000$ ) y DAS28 ( $r= 0.42$   $p 0.006$ ). El CDAI correlacionó con EQ5D ( $r= -0.39$   $p 0.011$ ) y DAS28 ( $r= 0.55$   $p 0.000$ ).

Se calcularon razones de momios para el desarrollo de PRR en base a variables clínicas y al tratamiento utilizado. Solo el uso de GC tuvo riesgo para la presencia de PRR, aunque podría ser una variable confusota pues es posible que los pacientes que toman GC sean los más afectados. (Tabla 13).

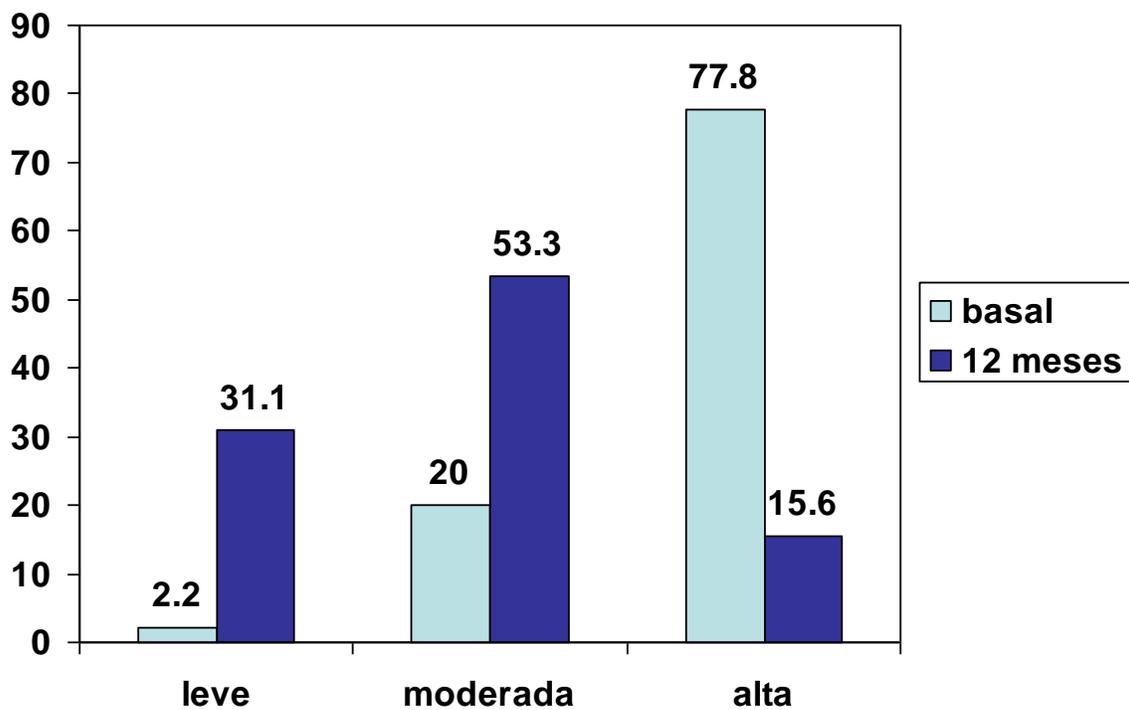
Con las variables que tuvieron significancia estadística se realizó un análisis multivariado por regresión logística para encontrar variables asociadas a la presencia de PRR. Las únicas variables que se asociaron fueron la calificación del SvdH a los 12 meses ( $p= 0.005$ ) y el HAQ basal tuvo tendencia pero no fue significativo ( $p= 0.059$ ).

<b>Variable</b>	<b>Con PRR (28)</b>	<b>Sin PRR (17)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	36.59 (11.7)	38.29 (10.86)	0.63
Articulaciones dolorosas (basal)	28 (13)	16 (12)	<b>0.003</b>
Articulaciones inflamadas (basal)	14 (11)	10 (7)	0.151
EuroQol 5D	0.2888 (0.39)	0.43 (0.39)	0.328
Factor reumatoide U/ml	1107 (1298)	813.69 (756.2)	0.397
Anti CCP U/ml	288.57 (159.76)	175.67 (164.80)	0.109
PCR basal U/ml	27.84 (30.94)	26.72 (52.03)	0.938
VSG basal mm/h	36.36 (15.57)	31.29 (14.68)	0.317
VSG 12 meses mm/h	22.89 (16.38)	29.12 (10.88)	0.337
DAS 28 basal	6.10 (1.08)	5.60 (1.21)	0.159
DAS 28 12 meses	3.46 (1.35)	2.64 (0.87)	<b>0.030</b>
CDAI basal	42.61 (17.5)	28.18 (18.9)	<b>0.013</b>
CDAI 12 meses	10.76 (11.96)	8.47 (7.39)	0.508
HAQ basal	1.15 (0.69)	0.49 (0.49)	<b>0.001</b>
HAQ 12 meses	0.31 (0.43)	0.19 (0.29)	0.331
SvdH basal	23.04 (14.26)	16.65 (11.4)	0.125

SvdH 12 meses	37.0 (17.43)	17.76 (11.16)	<b>0.000</b>
Diferencia SvdH	13.96 (8.13)	1.11 (1.15)	<b>0.000</b>
Porcentaje de cambio SvdH	40.6 (20.1)	8.79 (12.9)	<b>0.000</b>

Tabla 10: Características de los pacientes en base a la presencia o ausencia de PRR. Las variables con distribución simétrica se analizaron con prueba de t pareada y las no paramétricas con prueba de Wilcoxon.

### Actividad de la AR medida por DAS28



Gráfica 5: Categorías de actividad por DAS28 .

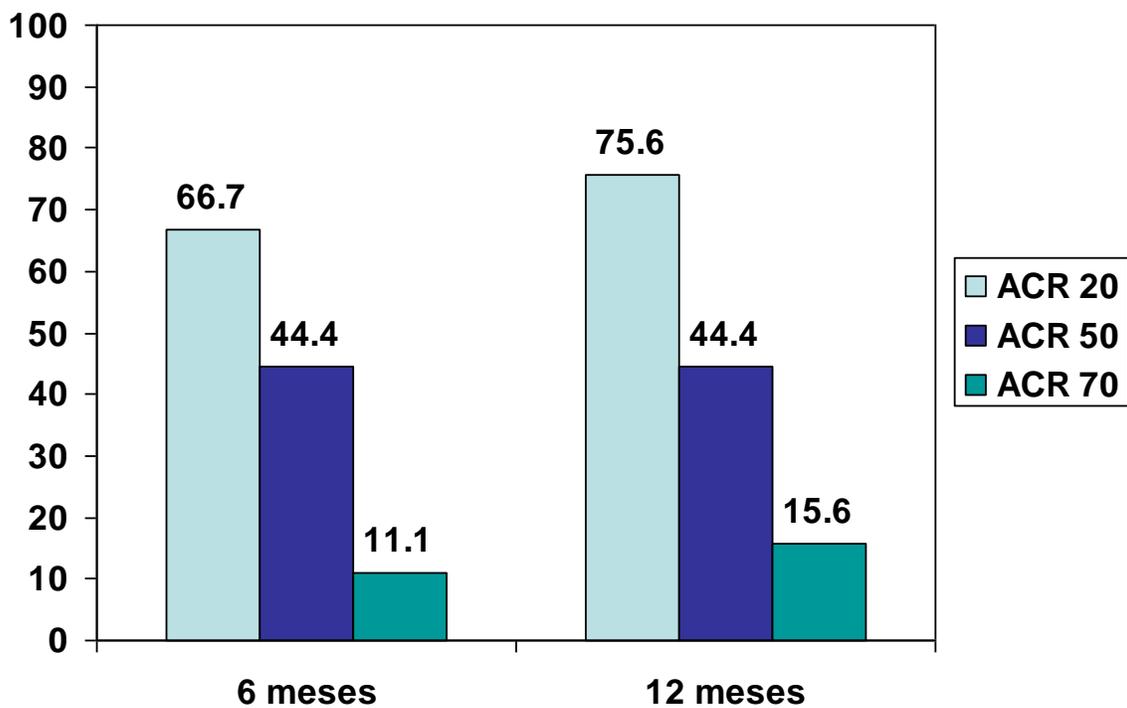


Grafico 6: Respuesta ACR 20, 50 y 70%

Variable	Con PRR N(%)	Sin PRR N(%)	p
Respuesta DAS28	24 (85.7)	14 (82.4)	0.763
ACR20 12 meses	25 (89.3)	9 (52.9)	<b>0.006</b>
ACR50 12 meses	13 (46.4)	7 (41.2)	0.731
ACR70 12 meses	3 (10.7)	4 (23.5)	0.250

Tabla 12: Distribución de los pacientes en base a la presencia de PRR y su respuesta por ACR y DAS28.

Odds ratios para progresión radiográfica >5

Variable	OR	IC95%
Tabaquismo	2.67	0.27-26.09
Uso previo de GC	1.60	0.17-5.46
Uso SSZ	0.88	0.79-1.05
Uso GC basal	6.5	1.24-33.9
FR >500	1.05	0.44-5.04
Articulaciones inflamadas >10	1.28	0.36-4.32
DAS28 >3.5	0.93	0.80-1.07
VSG >30	1.26	0.37-4.34
Monoterapia	1.04	0.97-1.11

Tabla 13: Odds ratios (razones de momios) para la presencia de PRR

## **DISCUSIÓN:**

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que frecuentemente causa destrucción articular importante y discapacidad, y el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) mejoran los desenlaces de manera significativa. En AR la curación o remisión persistente son infrecuentes en el curso de la enfermedad y en aquellos pacientes que alcanzan la remisión o que mantienen una enfermedad con mínima actividad las recaídas son frecuentes, aunque se desconoce a fondo los factores involucrados. Actualmente los pacientes comienzan a ser tratados más tempranamente y más agresivamente que en el pasado y cada vez hay más opciones terapéuticas disponibles

El curso de la AR puede variar entre los pacientes observándose marcadas diferencias en el impacto y la progresión de la enfermedad. Se sabe que mientras la actividad inflamatoria y la discapacidad tienen una evolución incidiosa, la progresión radiográfica es progresiva y a pesar de que los pacientes estén asintomáticos esta puede continuar. Actualmente se ha reconocido la presencia de una ventana de oportunidad en el primer año de evolución que permitiría retrasar la progresión radiográfica, de ahí la importancia del diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo. El contar con clínicas de AR de reciente inicio permite tener un mejor pronóstico para los pacientes.

En los últimos años la presencia de nuevos tratamientos con biológicos ha mejorado la evolución de los pacientes con AR pero debido a su costo deben ser usados racionalmente. Hasta la fecha están indicados en pacientes refractarios a la terapia convencional y en pacientes de reciente inicio. Recientemente se han publicado matrices de predicción de PRR que se han basado en estudios clínicos como el ASPIRE, ATTRACT y BeSt pero no han sido probadas en población abierta. Aparentemente las estrategias de tratamiento con combinación de FARMES con biológico o bien de FARME con GC en el esquema Cobra disminuyen el riesgo de daño radiográfico si se comparan con el uso de monoterapia con FARME. Al aplicar estas matrices en nuestra cohorte de ARRECIEN se observó que podría haber una disminución del riesgo del 60 al 80% si se utilizaran biológicos, lamentablemente no podemos demostrarlo debido a que no tenemos acceso al uso de los mismos. Tampoco pudimos establecer

diferencias entre monoterapia y terapia combinada ya que solo un paciente estaba en monoterapia con metotrexate y el resto con por lo menos 2 FARMES (metotrexate y sulfasalazina). A pesar de que la mayoría de los pacientes tuvo mejoría clínica se encontró que tuvieron PRR en más del 60%, aunque esta fue principalmente explicada por disminución de espacios articulares y no por erosiones. La respuesta clínica de ACR 20, 50 y 70% son similares a lo reportado en otros estudios.

No se pudieron identificar factores asociados a la PRR tal vez por que el tamaño de muestra fue inferior a lo calculado ya que no se localizaron más pacientes que reunieran los criterios de inclusión.

Es necesario realizar más estudios al respecto con poblaciones que tengan diferentes estrategias de tratamiento y valorar otras variables como el apego al tratamiento.

## **CONCLUSIONES:**

La progresión radiográfica se presentó en más del 60% de los pacientes a pesar de tratamiento con 2 o 3 FARMES. La mayoría de los pacientes tuvieron buena respuesta clínica con disminución en los índices de actividad como DAS28, criterios de respuesta del ACR y CDAI y mejoría en capacidad funcional medida por HAQ.

El uso de matrices de predicción de PRR permite clasificar a los pacientes en base a características clínicas y serológicas, en niveles de riesgo que permiten elegir mejor el tratamiento inicial de los pacientes y así evitar el daño radiográfico. No pudimos demostrar la disminución del riesgo debido a que nuestra cohorte solo tenía una estrategia de tratamiento con 2 FARMES. No contamos con grupos de comparación que utilicen glucocorticoides en el esquema Cobra ni con biológicos. Teóricamente si utilizáramos la combinación con biológicos o GC se podría disminuir el riesgo de PRR en más del 60%.

En la muestra analizada no pudimos identificar factores asociados a la presencia de PRR aunque esto podría ser explicado por que el tamaño de muestra no fue suficiente.

Se requieren estudios con poblaciones que utilicen diferentes estrategias de tratamiento para verificar la exactitud de las matrices de predicción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rheumatoid Arthritis in Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM. Primer on the Rheumatic Diseases. 12 ed. Atlanta. Arthritis Foundation, 2001: 209-232.
2. Klareskog L, Irinel CA, Paget S. Rheumatoid Arthritis. Lancet. 2009; 373:659-72.
3. Firestein GS, Rheumatoid Arthritis. Etiology and patogénesis of Rheumatoid Arthritis in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Kelley's textbook of Rheumatology. 6 ed. Philadelphia, PA. WB Saunders, 2000: 921-66.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol 2011; 38 Suppl 86:3-6.
5. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. Best practice & research clinical rheumatology 2007; 21(5): 943-67.
6. Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. Scand J Rheumatol 2009;38:336-341.
7. Vázquez-Mellado J, Rojas-Serrano J. Tratamiento de la artritis reumatoide de inicio reciente. Reumatol Clin 2005;1 (supl. 2):S16-23.
8. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. 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.
9. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, Bykerk VP. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1482-85.
10. Rojas-Serrano J, Burgos-Vargas R, Lino-Pérez L, García-García C, Moctezuma F, Vázquez-Mellado J. Very recent onset arthritis: the value of initial rheumatologist evaluation and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009;28:1135-39.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.
12. Banal F, Dougados M, Combescore C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2009;68:1184-91.
13. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: phase 2 methodological report. Arthritis Rheum. 2010;62:2582-91.

14. Sokolove J, Strand V. Rheumatoid Arthritis classification criteria. It's finally time to move on! *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:232-8.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, Birnbaum NS, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
16. Moctezuma JF, Vázquez-Mellado J, García-García C, Lino PL, Álvarez HE, González M, Burgos-Vargas R. Características clínicas y diagnóstico final de una cohorte de pacientes con artritis de < 1 año de evolución. La clínica ARRECIEN. *Rev Mex Reumatol* 2004;19(1):53-54.
17. Vázquez-Mellado J, García-García C, Moctezuma JF, Lino-Pérez L, Álvarez E, González M, Burgos-Vargas R. Resultados del tratamiento con metotrexato (MTX) y sulfasalazina (SSZ) en pacientes con artritis reumatoide (AR) de inicio reciente (<1 año) en la clínica ARRECIEN. *Rev Mex Reumatol* 2004;19(1):28-29.
18. García-García C, Moctezuma JF, Vázquez-Mellado J, Lino-Pérez L, Álvarez E, González M, Burgos-Vargas R. Evaluación radiográfica de las manos y de los pies de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide (AR) de < 1 año de evolución. La clínica ARRECIEN. *Rev Mex Reumatol* 2004;19(1):29-30.
19. Rojas-Serrano J, Lino-Pérez L, García-García C, Moctezuma F, Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, Montiel JL, Burgos-Vargas R. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol* 2011;30:1589-93.
20. Schett G. Erosive arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 (suppl1):S2(doi:10.1186/ar2166).
21. Vargas-Guerrero A, Pineda-Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006;13 (3):214-27.
22. Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:941-47.
23. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Odegaard S, Kvein T. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:778-86.
24. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1114-21.
25. George E, Kirwan JR. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4:621-46.
26. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid- a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-7.

27. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis (editorial). *Arthritis Rheum* 2003;48:304-354.
28. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sul
29. Phasalazine with sulphalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
30. Landawé RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, Westedt ML, et al. COBRA Combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
31. Boers M. The COBRA trial 20 years later. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(suppl. 68):S46-S51.
32. Kirwan JR. The effect of glucocorticoides on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
33. Kirwan JR. The origins, results and consequences of the 1995 arthritis research campaign low-dose glucocorticoid study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(Suppl. 68): S52-S58.
34. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, Paimela L, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. Five years experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
35. Rantalahiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R122, <http://arthritis-research.com/content/12/3/R122>.
36. Svensson B, Hafström I. Effects on joint destruction and remission, bone turnover and lack of influence on atherogenesis: a review of the BARFOT low-dose prednisolone studies on patients with early RA. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(suppl. 68):S63-S67.
37. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz, Van Reesema DR, Bijlsma JW: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
38. Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra JK, Allart CF, van Zeben D, Kerstens P, Hazes MW, Zwinderman AH, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis, A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007.

39. Fransen J, van Riel PLCM. DAS remission cut points. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(suppl.43):S29-S32.
40. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806(DOI 10.1186/ar1740). Available online <http://arthritis-research.com/content/7/4/R796>.
41. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 117-21.
42. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: The health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.
43. Bruce BB, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health and Quality of life outcomes* 2003; 1: 20-25
44. Bruce BB, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003; 30: 167-78.
45. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progresión in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333-37.

## ANEXOS

## Anexo 1

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**Expediente:**

**Número de registro:**

#### 1. Características clínicas:

**Edad**

**Tiempo de evolución en meses**

**VSG (mmH) inicial \_\_\_\_\_ al año \_\_\_\_\_**

**PCR inicial \_\_\_\_\_ al año \_\_\_\_\_**

**Factor reumatoide \_\_\_\_\_**

**Anti CCP \_\_\_\_\_**

**Articulaciones dolorosas basal \_\_\_\_\_ al año \_\_\_\_\_**

**Articulaciones inflamadas basal \_\_\_\_\_ al año \_\_\_\_\_**

**HAQ inicial \_\_\_\_\_ HAQ al año \_\_\_\_\_**

**Tratamiento inicial**

**Fármaco \_\_\_\_\_**

**dosis \_\_\_\_\_**

**Fármaco** \_\_\_\_\_

**dosis** \_\_\_\_\_

**Fármaco** \_\_\_\_\_

**dosis** \_\_\_\_\_

**Tratamiento al año**

**Fármaco** \_\_\_\_\_

**dosis** \_\_\_\_\_

**Fármaco** \_\_\_\_\_

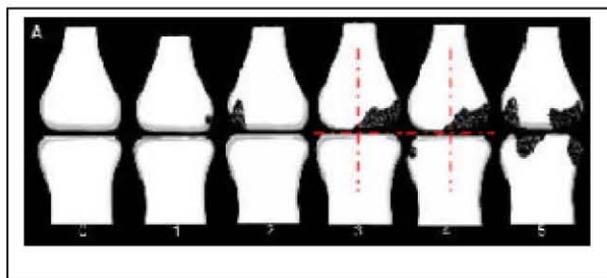
**dosis** \_\_\_\_\_

**Fármaco** \_\_\_\_\_

**dosis** \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha de la RX \_\_\_\_\_ Numero de la RX \_\_\_\_\_

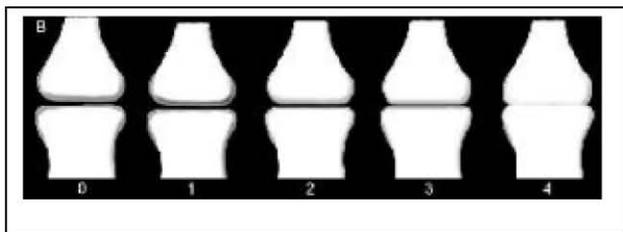
Mano derecha (Erosiones)							Mano Izquierda (Erosiones)						
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Cúbito							Cúbito						
Radio							Radio						
Semiunar							Semiunar						
Escafoides							Escafoides						
Trapezio-Trapezoide							Trapezio-Trapezoide						
Base 1ªMCPF							Base 1ªMCPF						
1ª MCF							1ª MCF						
2ª MCF							2ª MCF						
3ª MCF							3ª MCF						
4ª MCF							4ª MCF						
5ª MCF							5ª MCF						
1ª IFP Pulgar							1ª IFP Pulgar						
2ª IFP							2ª IFP						
3ª IFP							3ª IFP						
4ª IFP							4ª IFP						
5ª IFP							5ª IFP						
<b>Pie Derecho (Erosiones)</b>							<b>Pie Derecho (Erosiones)</b>						
1ª MTF							1ª MTF						
2ª MTF							2ª MTF						
3ª MTF							3ª MTF						
4ª MTF							4ª MTF						
5ª MTF							5ª MTF						
1ª IFP							1ª IFP						



Grado 0	Normal
Grado 1	Erosiones discretas
Grado 2	Depende del área afectada
Grado 3	Depende de la superficie del área afectada
Grado 4	Depende de la superficie del área afectada
Grado 5	Erosion toda superficie articular, colapso óseo

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha de la RX \_\_\_\_\_ Numero de la RX \_\_\_\_\_

Mano derecha ↓ Espacio Articular							Mano Izquierda ↓ Espacio Articular						
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Rdío-escafoidea							Cúbito						
Trapezio-trapezoide-Escafoirdes							Radio						
Semilunar							Semilunar						
Escafoides							Escafoides						
Trapezio-Trapezoide							Trapezio-Trapezoide						
Base 1 <sup>a</sup> MCPF							Base 1 <sup>a</sup> MCPF						
1 <sup>a</sup> MCF							1 <sup>a</sup> MCF						
2 <sup>a</sup> MCF							2 <sup>a</sup> MCF						
3 <sup>a</sup> MCF							3 <sup>a</sup> MCF						
4 <sup>a</sup> MCF							4 <sup>a</sup> MCF						
5 <sup>a</sup> MCF							5 <sup>a</sup> MCF						
1 <sup>a</sup> IFP Pulgar							1 <sup>a</sup> IFP Pulgar						
2 <sup>a</sup> IFP							2 <sup>a</sup> IFP						
3 <sup>a</sup> IFP							3 <sup>a</sup> IFP						
4 <sup>a</sup> IFP							4 <sup>a</sup> IFP						
5 <sup>a</sup> IFP							5 <sup>a</sup> IFP						
Pie Derecho (Erosiones)							Pie Derecho (Erosiones)						
1 <sup>a</sup> MTF							1 <sup>a</sup> MTF						
2 <sup>a</sup> MTF							2 <sup>a</sup> MTF						
3 <sup>a</sup> MTF							3 <sup>a</sup> MTF						
4 <sup>a</sup> MTF							4 <sup>a</sup> MTF						
5 <sup>a</sup> MTF							5 <sup>a</sup> MTF						
1 <sup>a</sup> IFP							1 <sup>a</sup> IFP						



Grado 0	Normal
Grado 1	Focal o difuso
Grado 2	Generalizado < 50 % EA original
Grado 3	Generalizado > 50 % EA original o subluxación
Grado 4	Anquilosis o luxación completa

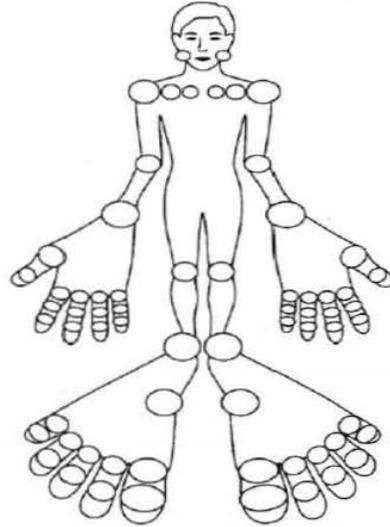
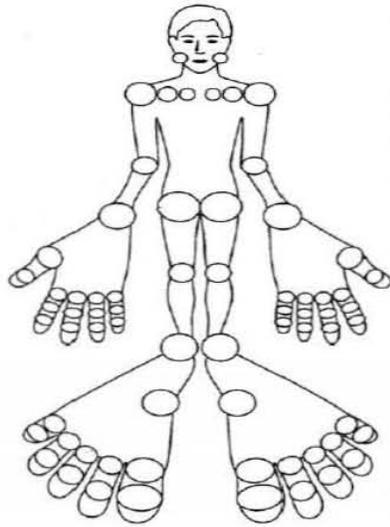
HOJA PARA CUENTA ARTICULAR

Fecha de aplicación \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Articulaciones dolorosas

Articulaciones inflamadas



Número

Número

# ANEXO III

## CONTEO ARTICULAR DAS-28 (AR)

### HOJA DE CONTEO ARTICULAR

INSTITUCION
NOMBRE DEL PACIENTE
DIAGNOSTICO

		<i>Izquierda</i>		<i>Derecha</i>	
		Inflamación	Dolor	Inflamación	Dolor
Hombro					
Codo					
Muñeca					
MCF	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
IFP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
Rodilla					
Subtotal					

Total                      Inflamadas            Dolorosas     

Hinchadas (0-28)	<input style="width: 100%;" type="text"/>											
Dolorosas (0-28)	<input style="width: 100%;" type="text"/>											
Eritrosedimentación (VSG/PCR)	<input style="width: 100%;" type="text"/>											
VAS actividad enfermedad paciente (0-100mm)	<input style="width: 100%;" type="text"/>											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input style="width: 100%;" type="text"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Nada	muy activa											
VAS actividad de la enfermedad médico	<input style="width: 100%;" type="text"/>											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input style="width: 100%;" type="text"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>DAS28(VSG) = 0.56*√(AD28) + 0.28*√(AI28) + 0.70*Ln (VSG) + 0.014*VGP</b>												
<b>DAS28(PCR)= 0.56*√AD + 0.28*√AI + 0.36*ln (PCR+1) + 0.014*VGP + 0.96</b>												
<b>SDAI = AD+AI+VGP+VGM+PCR</b>												
<b>CDAI = AD+AI+VGP+VGM</b>												

Fecha: d / m / a

# **EQ - 5D**

Cuestionario de Salud

Versión en español para México  
*(Spanish version for Mexico)*

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud el día de HOY.

**Movilidad**

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

**Cuidado Personal**

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

**Actividades Cotidianas** (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas actividades familiares o recreativas)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

**Dolor/Malestar**

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar moderados
- Tengo mucho dolor o malestar

**Ansiedad/Depresión**

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

Para ayudar a la gente a describir que tan bueno o que tan malo es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, que tan bueno o que tan malo es su estado de salud el día de hoy. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique que tan bueno o que tan malo es su estado de salud el día de hoy.

**Su estado  
de salud  
hoy**



Anexo VIII: HAQ-CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE SALUD

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

En esta sección nos interesa conocer cómo afecta su enfermedad a su capacidad para desempeñar sus actividades en la vida diaria. Puede escribir cualquier comentario que crea oportuno atrás de esta página.

Por favor, marque con una cruz la respuesta que mejor describa su capacidad habitual DURANTE LA SEMANA PASADA:

	Sin NINGUNA Dificultad	Con ALGUNA Dificultad	Con MUCHA Dificultad	NO PUDE Hacerlo
<b>VESTIRSE Y ARREGLARSE</b>				
¿Pudo usted:				
- Vestirse solo/a, incluyendo amarrarse las agujetas de los zapatos y abotonarse?	_____	_____	_____	_____
- Lavarse el cabello?	_____	_____	_____	_____
<b>LEVANTARSE</b>				
¿Pudo usted:				
- Levantarse de una silla sin apoyarse?	_____	_____	_____	_____
- Acostarse y levantarse de la cama?	_____	_____	_____	_____
<b>COMER</b>				
¿Pudo usted:				
- Cortar la carne?	_____	_____	_____	_____
- Llevarse a la boca una taza o un vaso llenos?	_____	_____	_____	_____
- Abrir una caja nueva de un litro de leche?	_____	_____	_____	_____
<b>CAMINAR</b>				
¿Pudo usted:				
- Caminar fuera de su casa en un terreno plano?	_____	_____	_____	_____
- Subir cinco escalones?	_____	_____	_____	_____

Si utiliza habitualmente algún UTENSILIO O APARATO DE AYUDA para hacer alguna de las actividades arriba mencionadas, por favor, márkelo con una cruz en la lista siguiente:

- |                       |  |
|-----------------------|--|
| _____ Bastón          | _____ Aparatos utilizados para vestirse (gancho para abotonarse, aparato para subir cierres, calzador con mango largo, etc.) |
| _____ Andadera        | _____ Utensilios especialmente adaptados para cocinar o para comer   |
| _____ Muletas         | _____ Silla especialmente adaptada   |
| _____ Silla de ruedas | _____ Otros (Especifíquelos: _____)  |

Si en alguna de estas actividades suele necesitar LA AYUDA DE OTRA PERSONA, por favor, márkela con una cruz en la lista siguiente:

- |                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| _____ Vestirse y arreglarse | _____ Comer   |
| _____ Levantarse            | _____ Caminar |

PATKEY# \_\_\_\_\_  
 QUESTDAT \_\_\_\_\_  
 HAQADMIN \_\_\_\_\_  
 QUESTYPE \_\_\_\_\_  
 PMSVIS \_\_\_\_\_  
 RASTUDY \_\_\_\_\_  
 QUESTNUM \_\_\_\_\_  
 DRESSNEW \_\_\_\_\_  
 RISENEW \_\_\_\_\_  
 EATNEW \_\_\_\_\_  
 WALKNEW \_\_\_\_\_  
 DRSGASST \_\_\_\_\_  
 RISEASST \_\_\_\_\_  
 EATASST \_\_\_\_\_  
 WALKASST \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz la respuesta que mejor describa su capacidad habitual DURANTE LA SEMANA PASADA:

	Sin NINGUNA Dificultad	Con ALGUNA Dificultad	Con MUCHA Dificultad	NO PUEDE Hacerlo	
<b>HIGIENE</b>					
¿Pudo usted:					
- Lavar y secar su cuerpo?	_____	_____	_____	_____	HYGNNEW_____
- Tomar un baño de tina (por ej. doblando las rodillas, etc)?	_____	_____	_____	_____	
- Sentarse y levantarse de la taza?	_____	_____	_____	_____	
<b>ALCANZAR COSAS</b>					
¿Pudo usted:					
- Alcanzar y bajar un objeto de aproximadamente 2 kilos (por ej. una botella de refresco familiar) que estuviera por encima de su cabeza?	_____	_____	_____	_____	REACHNEW_____
- Agacharse para recoger ropa del suelo?	_____	_____	_____	_____	
<b>AGARRAR</b>					
¿Pudo usted:					
- Abrir las puertas de un carro?	_____	_____	_____	_____	GRIPNEW_____
- Abrir frascos que ya han sido abiertos?	_____	_____	_____	_____	
- Abrir y cerrar las llaves del agua?	_____	_____	_____	_____	
<b>ACTIVIDADES</b>					
¿Pudo usted:					
- Hacer mandados e ir de compras?	_____	_____	_____	_____	ACTIVNEW_____
- Entrar y salir de un carro?	_____	_____	_____	_____	
- Hacer tareas domésticas (por ej. barrer, arreglar el jardín)?	_____	_____	_____	_____	
<b>Si utiliza habitualmente algún UTENSILIO O APARATO DE AYUDA para hacer alguna de las actividades arriba mencionadas, por favor, márquelo con una cruz en la lista siguiente:</b>					
___ Asiento elevado en la taza	___ Barra para agarrarse en la tina/regadera				
___ Asiento para bañarse	___ Aparatos con mango largo para alcanzar cosas				
___ Abridor de frascos (para frascos que ya han sido abiertos)	___ Aparatos con mango largo en el baño (tales como un cepillo para la espalda)				
	___ Otros (Especifíquelos: _____)				
<b>Si en alguna de estas actividades suele necesitar LA AYUDA DE OTRA PERSONA, por favor, márquela con una cruz en la lista siguiente:</b>					
___ Higiene	___ Agarrar y abrir cosas				
___ Alcanzar cosas	___ Hacer mandados y tareas domésticas				
También estamos interesados en conocer si está o no afectado/a por el dolor a causa de su enfermedad.					
<b>¿Cuánto dolor ha tenido por su enfermedad DURANTE LA SEMANA PASADA?:</b>					
PONGA UNA RAYITA VERTICAL ( ) SOBRE LA LÍNEA PARA INDICAR LA INTENSIDAD DEL DOLOR.					
SIN DOLOR 0	_____				DOLOR INTENSO 100
					PAINSCAL_____