



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"MANEJO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRACTICA CLINICA USANDO
LA ESTRATEGIA TREAT TO TARGET EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE".**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA**

**PRESENTA:
MARIANA PAOLA GONZÁLEZ MORA**

**ASESOR DE TESIS
FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

8 NOVIEMBRE DEL 2017



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.

INDICE

Tabla de contenido

INDICE	2
RESUMEN	3
MARCO TEORICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACION	19
HIPOTESIS	19
OBJTIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
MATERIAL Y METODOS	20
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	21
POBLACION DE ESTUDIO	21
UNIVERSO DE TRABAJO	21
TIEMPO DE EJECUCION	21
MUESTRA	21
DEFINICION DE VARIABLES	22
ASPECTOS ETICOS	23
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	23
RESULTADOS	24
ANALISIS Y DISCUSION	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
ANEXOS	
ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	39
ANEXO 2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
BIBLIOGRAFIA	41

RESUMEN

INTRODUCCION: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, de etiología desconocida y naturaleza autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones provocando proceso inflamatorio crónico que afecta sobre todo al tejido sinovial de articulaciones diartrodiales. En los casos típicos se expresa por afección poliarticular, inflamatoria, con tendencia a la simetría, con preferencia por las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, de curso variable. El servicio de Reumatología perteneciente al CMN 20 de Noviembre del ISSSTE al ser un centro de referencia a nivel nacional, concentra a un subgrupo de pacientes a nivel nacional con artritis reumatoide de difícil manejo terapéutica y/o con factores de mal pronóstico, que en la mayoría de los casos y acorde a las recomendaciones internacionales ameritan manejo con FARMEd asociado a FARMES. Estos pacientes reciben un seguimiento clínico y paraclínico estrecho, con el objetivo de alcanzar las metas terapéuticas de remisión o baja actividad de la enfermedad.

La artritis reumatoide condiciona una elevada morbilidad e incluso mortalidad, por lo que resulta fundamental un diagnóstico temprano, una estrecha monitorización, así como el inicio de tratamiento dirigido por objetivos.

OBJETIVOS: Obtener remisión o baja actividad de la enfermedad a través de la estrategia “treat to target”, en pacientes con artritis reumatoide establecida de recién diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS. Estudio de cohorte, observacional, analítico, retrolectivo y prolectivo. Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide acorde a los criterios de clasificación ACR/EULAR (1987 y/o 2010) en tratamiento con FARME.

Se ingresarán a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que se encuentren actualmente en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (sintéticos y/o biológicos); y únicamente se aleatorizarán en dos grupos para determinar la monitorización y el tiempo de seguimiento.

El primer grupo consistió en 15 pacientes con monitorización clínica y paraclínica regular (cada tres meses), mientras que el segundo grupo consistió 15 pacientes con monitorización clínica y paraclínica estrecha (cada mes). En ambos grupos se evaluó la respuesta a tratamiento, se realizó una revisión de expediente y evaluación clínica integral con cada sujeto pertenecientes a ambos grupos incluyendo conteo articular, determinación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR) así como la utilización de índices de actividad clínicos, sin realización de intervenciones en ninguno de ellos.

RESULTADOS De la población total, 9 pacientes (30%) fueron hombres y 21 pacientes (70%) mujeres; con una mediana de edad de 60 años. La clase funcional correspondió en su mayoría a una CF I con 19 pacientes (63.3%), 10 pacientes (33.3%) con clase funcional II; y 3 pacientes (3.3%) con clase funcional III. Cabe señalar que 20 pacientes (66.7%) presentaron comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes: hipertensión arterial sistémica; osteoporosis y fibromialgia, respectivamente.

Con respecto a la serología 27 pacientes (70%) reportaron factor reumatoide positivo, y 16% (53%) presentaron positividad para anticuerpos anti-péptido citrulinados.

Se observó que en ambos grupos se alcanzó la meta terapéutica de alcanzar remisión de la enfermedad y/o actividad baja de la enfermedad a través de la determinación de índices de actividad (DAS 28 y CDAI), y la distribución fue de la siguiente manera: 13 pacientes (86.6%) del primer grupo aleatorizado y 12 pacientes (86.6%) del segundo grupo, sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos. Asimismo no existieron diferencias en la distribución y FARMES asociado a FARMEd entre ambos grupos estudiados.

CONCLUSION : Existen elementos suficientes para concluir la estrategia “treat to target” tiene especial utilidad en pacientes con artritis reumatoide temprana y acorde a este estudio también en pacientes con artritis reumatoide establecida, ya que la medición de la actividad clínica en cada visita y el ajuste terapéutico protocolizado que se traducen en mejores desenlaces, clínicos, funcionales y radiológicos; con la subsecuente disminución de costos económicos a nivel personal, familiar e institucional.

MARCO TEORICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, de etiología desconocida y naturaleza autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones provocando proceso inflamatorio crónico que afecta sobre todo al tejido sinovial de articulaciones diartrodiales. En los casos típicos se expresa por afección poliarticular, inflamatoria, con tendencia a la simetría, con preferencia por las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, de curso variable.

▪ Epidemiología

La artritis reumatoide afecta aproximadamente entre 0.5% a 1.5 % de la población mundial adulta, con una incidencia anual en torno a 40/100000; el género femenino se ve afectado de 2 a 3 veces más que los hombres

En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo al estudio COPCORD, donde se evaluaron a cinco regiones del país. ²

La variabilidad a nivel geográfico refleja la asociación genética, factores ambientales y determinantes sociodemográficos. Cabe señalar que la artritis reumatoide se asocia a un incremento en la mortalidad con respecto a la población general, siendo la principal causa de muerte la enfermedad cardiovascular. ³

▪ Etiología

Se considera que en el desarrollo de AR, están implicados diferentes factores sobre un individuo predispuesto genéticamente predispuesto. Algunos de los factores más estudiados son:

-*Sexo*. La mayor prevalencia en el sexo femenino puede deberse al efecto estimulante del sistema inmune que poseen los estrógenos, favoreciendo la inhibición de linfocitos T supresores y la activación de linfocitos T helper.

-*Factores genéticos*. Existen datos sustanciales sobre la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la AR, basados en estudios de agregación familiar y en la concordancia demostrada en gemelos.

El vínculo de asociación más firme entre un factor de susceptibilidad genética y la AR, es la asociación de la enfermedad con un epítipo en la tercera región hipervariable de las cadenas beta de los antígenos de histocompatibilidad de clase II que se denomina epítipo compartido, relacionado con la presencia de anticuerpos antipeptido citrulinados (ACPA).

-*Factores ambientales*:

-*Tabaco* El tabaco constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de la AR, particularmente en individuos que poseen el epítipo compartido y/o con anticuerpos frente al péptido citrulinado (ACPA).

-*Infecciones* Las infecciones virales y bacterianas parecen tener el papel desencadenante, por mecanismos mediados por el inflamósoma o los receptores toll-like. Entre los microorganismos que con más frecuencia se han relacionados se encuentran el virus linfotropo humano de tipo I (HTLV-1), el virus de EpsteinBarr (8)

virus herpes, rubéola y parvovirus. También se han sido implicados agentes bacterianos en el desarrollo de la enfermedad como el mycoplasma, micobacterias y la porphyromona gingivalis . Algunos microorganismos entéricos como Campylobacter, Yersinia y Salmonella también han sido relacionados con la AR.

-Nivel socioeconómico. Existe una relación inversa entre el nivel de educación y socioeconómico, y el riesgo de desarrollar AR.

-Factores dietéticos Alimentos con alto contenido en ácidos grasos omega 3 pudieran tener un factor protector frente al desarrollo de la AR.

-Sílice. La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. Duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco.

-Autoanticuerpos. La presencia factor reumatoide (FR) en 1940 se relaciona con una mayor gravedad a la enfermedad con mayor probabilidad de afectación extraarticular. La combinación de ACPA, epítipo compartido y determinados polimorfismos genéticos aumenta considerablemente el riesgo de padecer AR.

▪ **Patogenia.**

El inicio de la AR es una combinación de predisposición genética y factores ambientales. El mejor definido es el tabaco y su interacción con los genes. Probablemente el mecanismo de inicio sea la hiperactivación del sistema inmune innato. Este proceso puede durar años hasta que la enfermedad aparezca clínicamente. Un elemento clave es la estimulación de las enzimas peptidil arginina deiminasa (PAD) que convierten la arginina en citrulina, dando lugar a autoantígenos que serán presentados por células presentadoras de antígenos en órganos linfoides centrales a células T, que a su vez activarán células B y/o migrarán de nuevo a la sinovial. Existe un amplio espectro de antígenos específicos articulares como el colágeno tipo II o los diferentes antígenos citrulinados; y probablemente el antígeno inicial varíe entre individuos, articulaciones e incluso en el desarrollo temprano o tardío de la enfermedad. Tanto ACPAs como FR pueden estar presentes más de 10 años antes de la artritis, y aunque no son los causantes directos de la enfermedad, contribuyen al inicio o empeoramiento de ésta. Al igual que los autoanticuerpos, los niveles de citocinas van incrementando gradualmente con los años antes de la aparición de la clínica. Los inmunocomplejos juegan un papel importante también al involucrar a mastocitos y otras células del sistema inmune a nivel de la sinovial. El aumento en la permeabilidad vascular permite un mayor acceso a la articulación, la fijación del complemento, reclutamiento de células inmunes y por tanto la inflamación. Una vez desencadenado el proceso inflamatorio, la sinovial se convierte en un tejido invasivo que destruye el cartílago y el hueso.

Las células T constituyen sobre el 50% o más de las células presentes en la sinovial de los pacientes con AR, la mayoría son CD4+, con un predominio de los subtipos Th1 y Th 17; y una deficiencia de Th2 y células T reguladoras.

La angiogénesis a nivel sinovial es uno de los fenómenos histopatológicos más precoces. Se acompaña de la trasudación de líquido articular; de la migración de linfocitos B y T a la sinovial, y de leucocitos polimorfonucleares al líquido sinovial.

Posteriormente la membrana sinovial produce citoquinas en respuesta al TNF (tumoral necrosis factor), que estimulan la producción de moléculas de adhesión por las células endoteliales, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la

molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1), que facilitan la diapédesis de leucocitos a la membrana sinovial.

Las respuestas Th1 y Th17 parecen tener el principal papel. La IL17 es una citoquina con potente efecto proinflamatorio, que estimula la producción de otras citoquinas, la formación del pannus y la osteoclastogénesis. La identificación del eje IL17/IL23, es esencial para el inicio de la AR como para la fase de destrucción ósea, y se correlaciona directamente con otras citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF α) y antiinflamatorias. Los niveles de IL-23 se correlacionan con los parámetros de actividad inflamatoria.

La IL-6, cuya secreción es inducida por la IL-1 y TNF α se relaciona con la sintomatología sistémica de la AR, al igual que la IL-1, existiendo relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad y el daño estructural, ya que promueve la osteoclastogénesis de forma indirecta al aumentar la producción de RANK-L por los osteoblastos y disminuir la proliferación de osteoblastos en los últimos estadios de diferenciación. La IL-15, contribuye a la patogénesis de la AR, mediante la regulación de interacciones celulares que promueven la producción de TNF, la activación de linfocitos Th17; y la estimulación de la osteoclastogénesis, favoreciendo la osteoporosis y la formación de erosiones óseas.

Las erosiones son la consecuencia de la destrucción del cartílago articular por el tejido inflamatorio o pannus y la activación de los osteoclastos. Este proceso esta mediado fundamentalmente por metaloproteasas.

A pesar de que las células B, están poco presentes en la membrana sinovial (5% de las células), tienen un papel central en la patogenia de la AR, ya que están implicadas en la formación de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo frente al péptido citrulinado (ACPA), así como de la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias; actúan como células presentadoras de antígeno y regulan las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos.⁶

▪ **Cuadro clínico**

La AR afecta predominantemente a las pequeñas articulaciones de las manos generalmente de forma simétrica, aunque puede comprometer otras articulaciones como los carpos, pequeñas articulaciones de los pies y rodillas. Las articulaciones interfalángicas distales de las manos, las de la columna dorsal y lumbar suelen preservarse, aun así todas las articulaciones diartrodiales pueden estar involucradas en la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones el comienzo es insidioso y lento.⁴

Los síntomas y signos habituales de esta enfermedad son:

- Dolor de ritmo inflamatorio, que mejora con el reposo.
- Inflamación articular: aumento del volumen articular por derrame de líquido sinovial o por hipertrofia sinovial.
- Rigidez articular: dificultad para mover las articulaciones tras un periodo de reposo y que se debe a la acumulación de exudado inflamatorio en músculos y articulaciones.
- La rigidez se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad.
- Debilidad muscular y atrofia: se deben al desuso de las articulaciones y conllevan un aumento del grado de discapacidad.
- Deformidad articular: aparece en las fases más avanzadas y se debe a

engrosamiento óseo y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y ligamentosas. ⁶

Manifestaciones extraarticulares. Los factores de riesgo para presentar manifestaciones extraarticulares son la edad, la presencia de FR o anticuerpos antinucleares (ANA), el epítipo compartido, la incapacidad funcional temprana y el tabaco.

Un 40% de los pacientes con AR desarrollan manifestaciones extraarticulares. La afectación extraarticular es un marcador de severidad de la enfermedad, y se asocia con mayor morbimortalidad. Dentro de las más frecuentes se encuentran:

-*Pleuropulmonares*. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y las enfermedades de la pleura son las formas de afectación más encontradas. Otras menos comunes son los nódulos reumatoides, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) y reacciones a diversos fármacos empleados para el tratamiento de la AR. El Síndrome de Caplan, es una complicación, ocurre en paciente con AR y neumoconiosis por la exposición a polvos inorgánicos (carbón, asbesto y sílice).

-*Nódulos reumatoides*. Es la única manifestación específica de la AR, y constituyen la más común de las manifestaciones cutáneas en la AR (20-30%). Son un factor predictivo de evolución agresiva de la enfermedad.

-*Toxicidad pulmonar farmacológica*. Aunque clásicamente se ha atribuido la toxicidad pulmonar farmacológica al metotrexate; también se ha documentado este efecto adverso con metotrexate, leflunomida y diversos biológicos (sobre todo anti-TNF y anakinra).

-*Cardíacas*. Las manifestaciones cardíacas son de naturaleza muy variada, siendo la pericarditis y miocarditis las dos formas principales de afectación cardiológica directamente relacionadas con la AR.

-*Cutáneas*. Las manifestaciones cutáneas clásicas son los nódulos reumatoides, fenómenos vasculíticos y las derivadas de infiltración neutrofílica, además de la atrofia cutánea periarticular.

-*Úlceras cutáneas*. Las úlceras crónicas en los pacientes con AR suelen tener un origen multifactorial (éstasis venosos, insuficiencia arterial, infiltración neutrofílica y/o vasculitis).

-*Toxicidad cutánea farmacológica*. Entre la toxicidad dérmica secundaria a los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad encontramos: reacciones exantemáticas, erupciones urticariformes y las vasculitis leucocitoclásticas.

-*Osteopenia*. Un elevado porcentaje de pacientes con AR tiene una masa ósea baja. La pérdida de masa ósea puede ser sistémica relacionada con la inmovilidad, el proceso inflamatorio y el tratamiento esteroides.

-*Oculares* La queratoconjuntivitis seca (10-30%) es la manifestación ocular más frecuente, que empeora en etapas avanzadas de la enfermedad. La escleritis y la episcleritis la padecen menos del 5% de los pacientes.

-*Vasculitis*. Existen numerosos tipos de vasculitis asociadas a la AR, pudiendo afectar vasos de pequeño y mediano tamaño, e incluso vasos grandes y manifestarse como aortitis. Histopatológicamente podemos encontrar dos tipos, la vasculitis leucocitoclástica, que es la más frecuente, y la vasculitis necrosante.

-*Renales*. La afectación renal secundaria a la AR es bastante infrecuente; cuando aparece lo hace en forma de glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa o vasculitis reumatoide.

-*Síndrome de Sjögren.*

-*Neurológicas.* Diversas manifestaciones neurológicas pueden asociarse a la AR, tanto a nivel del sistema periférico como central.

-*Hematológicas.* La mayoría de los pacientes tiene una anemia moderada que se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la VSG, siendo ésta la manifestación hematológica más frecuente. El síndrome de Felty ocurre en individuos con AR seropositiva; se estima una prevalencia según la cohorte EMECAR de AR del 0,3% y se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, leucopenia (<3500/mm³) y neutropenia (<2000/mm³); también puede asociar anemia o trombopenia, y más raramente úlceras en miembros inferiores.

-*Enfermedad linfoproliferativa* En los pacientes con AR está aumentado el riesgo de desarrollar linfoma, especialmente en aquellos con actividad inflamatoria mantenida durante largo tiempo.

La AR se ha relacionado con un incremento en la incidencia de neoplasias hematológicas, como el linfoma no Hodgkin y la leucemia.

-*Infecciones.* Su incidencia está aumentada en la AR y se relacionado a la enfermedad y los fármacos empleados, sobre todo los biológicos. Las localizaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, la piel y el tracto respiratorio. Se estima que la incidencia de artritis infecciosas en esta patología está entre el 0,3 y 3%.¹⁰

▪ **Criterios de clasificación**

El objetivo de los criterios de clasificación es discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede desarrollar AR erosiva y persistente. Por tal motivo se desarrollaron los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 con buena sensibilidad y especificidad (S: 75-95%; E:73-95%) para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas. Sin embargo estos criterios no son válidos para identificar pacientes con artritis de reciente inicio, por lo que 2010 el ACR y la European League against rheumatism (EULAR) desarrollaron los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010.

Criterios de clasificación EULAR/ACR 2010

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE 2010 ACR/EULAR	PUNTAJE
<u>Población diana.</u>	
1. Presencia de al menos 1 articulación con sinovitis clínica (inflamación).	
2. La sinovitis no pueda explicarse por otra condición patológica.	
Criterios de clasificación (Caso de AR: > o mayor a 6/10)	
A. Articulaciones afectadas	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con/sin afección de art. grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con/sin afección de art. grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
B. Serología (al menos 1 resultado es necesario para la clasificación)	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR positivo bajo o ACPA positivo bajo (<3 VN)	2
FR positivo alto o ACPA positivo alto (>3 VN)	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 resultado es necesario)	
PCR normal y VSG normal	0
PCR elevado o VSG elevado	1
D. Duración de síntomas	
<6 semanas	0
> o mayor a 6 semanas	1

▪ **Paraclínicos**

La determinación del FR y los ACPA son las pruebas de mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR.

-*Reactantes de fase aguda.* La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son útiles en el diagnóstico de la AR al elevarse proporcionalmente a los procesos inflamatorios, sin embargo no son específicos.

-*Factor reumatoide (FR)* El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente. En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA. El FR IgM es característico de la AR y se detecta en el 40-80% de los casos. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis o con menos frecuencia después y puede desaparecer en respuesta al tratamiento. EL FR aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico (episodios recurrentes de inflamación mono u oligoarticular, que aparecen a intervalos que oscilan entre semanas y meses). En presencia del FR, aumenta la probabilidad de evolución a AR. En estos casos, y a medida que el cuadro evoluciona a AR, los episodios inflamatorios se hacen cada vez más frecuentes y extensos. El FR también puede aparecer en personas mayores sanas pero a títulos

bajos, y en pacientes con otras patologías como el lupus, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, infecciones crónicas y neoplasias. Además del valor diagnóstico, el FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad.

-Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (ACPA). La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidoarginil deaminasa). Desde hace décadas, los ACPA se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti perinuclear o los anticuerpos anti queratina. La sensibilidad de los ACPA oscila entre el 12 y el 93% y su especificidad entre el 63 y el 100%. Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (96% frente al 86%) con una sensibilidad similar, y sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR. El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico. Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. También aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico, y al igual que el FR, constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR.

▪ **Evaluación de la AR**

La AR es una enfermedad que cursa por brotes de actividad y periodos de remisión clínica. El daño estructural provocado por la inflamación, condiciona la funcionalidad del paciente y su calidad de vida. La evaluación del paciente debe medir ambas circunstancias, grado de actividad inflamatoria y daño estructural. En la primera conferencia OMERACT en 1992 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), se alcanzó un consenso sobre el conjunto mínimo de parámetros que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar a los enfermos incluidos en los ensayos clínicos. Estas recomendaciones han demostrado ser útil también en la práctica clínica.

* La evaluación del daño radiológico se recomendó para estudios de una duración igual o superior a 1 año, aunque los resultados de otras investigaciones realizadas, han demostrado que se pueden observar cambios en las radiografías de manos y pies en los 6 primeros meses de enfermedad.

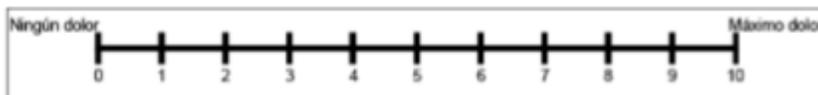
Para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros (recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad y valores de los reactantes de fase aguda) que quedan sintetizados en los índices de actividad: Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI).

-Recuentos articulares. La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realiza mediante métodos validados basados en el recuento de como mínimo 28 articulaciones, utilizados en el cálculo de los índices combinados (DAS28, SDAI).

- Evaluación del dolor. Para la medición del dolor, la ACR y OMERACT recomienda el uso de una escala visual analógica (EVA) o una escala de tipo Likert. Ambas presentan una buena correlación y son sensibles a los cambios clínicamente

relevantes, con cierta ventaja para la EVA. La EVA es una escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm, va acompañada de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10).

-*Reactantes de fase aguda.* La medición de estos parámetros de laboratorio son de suma importancia para la evaluación de la mayoría de los procesos inflamatorios particularmente en los articulares. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación subyacente.



EVA del dolor

Los reactantes de fase aguda más utilizados en la práctica clínica diaria son la VSG y la PCR. Los niveles elevados de estos parámetros, especialmente de la PCR, de forma mantenida se ha relacionado con el peor pronóstico de la enfermedad.

- Índices de actividad compuestos: DAS, SDAI, CDAI Estos índices resumen la información en un solo indicador, válido para la evaluación de la actividad de la enfermedad. Disponemos de diferentes índices compuestos, cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT. Sus ventajas con respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados, son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio.

-*Índice DAS* Es el índice más usado, mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria.

El índice que recomienda la EULAR es el DAS modificado (107), llamado DAS 28, al ser más útil en la práctica clínica diaria y estar basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), cuya fórmula es la siguiente:

En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones, más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones, más 0,70 por el logaritmo neperiano de la VSG más 0,014 por la valoración global del paciente. Los valores de ambos índices (DAS y DAS28) varían entre 0 y 10, y son la base de los criterios de mejoría de la EULAR.

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

-*Índice SDAI.* Este índice es sencillo de calcular y ha sido propuesto más recientemente. Se realiza mediante la suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

-Índice CDAI. Este índice es más sencillo ya que se realiza mediante la suma aritmética de 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, con índices reducidos de 28 articulaciones, y la valoración de la actividad por el médico y por el paciente mediante una EVA (0-10cm).

▪ **Criterios de respuesta al tratamiento**

Criterios de respuesta ACR. Los criterios de respuesta ACR, no tienen en cuenta el estado actual del paciente. Estos criterios tienen un resultado dicotómico: respuesta / no respuesta. La respuesta ACR 20 refleja una mejoría igual o superior al 20% (valor considerado como el punto de corte clínicamente relevante) en el recuento de articulaciones inflamadas y en el recuento de articulaciones dolorosas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad por el paciente, discapacidad física. Algunos autores ha propuesto elevar el punto de corte al 50% (ACR 50) y al 70% (ACR 70).

Criterios de respuesta EULAR. Consideran la situación actual del paciente. Han mostrado una validez comparable a los criterios ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR. La definición de respuesta satisfactoria o insatisfactoria se define basándose en los índices DAS o DAS 28.

Definición de respuesta (DAS) EULAR

	Disminución en el DAS		
DAS actual	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria		
3,2 - 5,1		Insatisfactoria	
>5,1			

▪ **Criterios de remisión clínica**

Criterios de remisión clínica ACR: La ACR establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR.

1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación normal

Se considera remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100% cuando están presentes 5 de los 6 criterios durante al menos 2 meses. La utilidad clínica de estos criterios de remisión es muy escasas

Criterios de remisión clínica basados en índices.

Estos criterios son los más utilizados en la práctica clínica y en numerosos ensayos clínicos para definir remisión, ya que utilizan los mismos parámetros que son utilizados para medir actividad de la enfermedad

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	<1,6	
	Actividad baja	<2,4	
	Actividad moderada	2,4 < DAS <3,7	
	Actividad alta	≥3,7	
DAS28	Remisión	<2,6	<2,4
	Actividad baja	<3,2	<3,6
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 <5,1	3,6 < DAS28 <5,5
	Actividad alta	≥5,1	≥5,5
SDAI	Remisión	<5	<3,3
	Actividad baja	<20	<11
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40	11 < SDAI < 26
	Actividad alta	≥40	≥26

Crterios booleanos (ACR/EULAR)

En cualquier momento:
 </1 articulación dolorosa
 </1 articulación inflamada
 PCR </ 1 mg/dl
 EVA paciente </1 (0-10)

▪ **Recomendaciones para pacientes con artritis reumatoide establecida (EULAR 2016)**

1. El tratamiento con FARMES deben ser iniciados tan pronto como se establezca el diagnóstico de AR.
2. El objetivo terapéutico a alcanzar es la remisión o la baja actividad de la enfermedad.
3. La monitorización debe ser frecuente durante la actividad de la enfermedad (cada 1-3 meses); si no hay mejoría posterior a los tres meses de iniciado el tratamiento, o el objetivo terapéutico no se ha alcanzado a los 6 meses, el tratamiento debe ser ajustado.
4. Metotrexato debe ser parte de la primera línea de tratamiento.
5. En pacientes con contraindicación a metotrexato (o intolerancia temprana), leflunomida o sulfasalazina deben ser consideradas como primera línea de tratamiento.
6. Esquemas cortos de glucocorticoides deben ser considerados al inicio o durante el cambio de FARMES, en diferentes dosis y vías de administración; sin embargo debe iniciarse dosis reducción tan pronto como sea posible.
7. Si el objetivo terapéutico no se logra con el primer FARMES, en ausencia de factores de mal pronóstico, otros FARMES deben ser considerados.
8. Si el objetivo terapéutico no se logra con el primer FARMES, en presencia de factores de mal pronóstico, la adición de FARMES^{1,2} o FARMES³ deben ser considerados; la práctica común es iniciar con un FARMESb.
9. Los FARMESb y FARMES³ deben ser combinados con un FARMES; en pacientes que no pueden utilizar FARMES concomitante, los Inhibidores de IL-6 y FARMES³ pueden tener algunas ventajas comparados con otros FARMESb.
10. Si un FARMESb o FARMES³ falla, el tratamiento con otro FARMESb o FARMES³ debe ser considerado; si un anti-TNF falla los pacientes pueden recibir otro anti-TNF u otro agente con diferente mecanismo de acción.
11. Si un paciente se encuentra en remisión persistente después de haber retirado glucocorticoides, se puede considerar el retiro de FARMESb, particularmente si el tratamiento se encuentra asociado con un FARMESb.
12. Si un paciente se encuentra en remisión persistente, el retiro de FARMES debe ser considerado.
 1. Anti-TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, FARMESbo o los biosimilares aprobados por EMA/FDA.
 2. Abatacept, rituximab, o tocilizumab, o biosimilares correspondiente, así como otros anti-IL6, sarilumab y/o sirumab.
 3. Inhibidores de JAK.

▪ **Estrategia “treat to target”**

El concepto “treat to target” (T2T) busca controlar condiciones crónicas, con metas de tratamiento que una vez alcanzadas se traducen en una reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a estas. En el caso de la AR, la meta es controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad con el propósito de reducir los signos y

síntomas en su presentación clínica, así como evitar el progreso del daño articular y la discapacidad.

T2T busca incorporar cuatro conceptos claves en el tratamiento de la condición:

1. El primero es establecer metas claras del desenlace (outcome) de la enfermedad. En este caso, la meta es alcanzar una remisión total, o como alternativa, un estado de actividad baja de la enfermedad.
2. El segundo pilar de T2T es la clinimetría. Por lo que es necesario evaluar al paciente con frecuencia, en intervalos que pueden variar de 2 a 8 semanas en los que se puede llegar a controlar la condición, y luego cada 8 a 12 semanas, una vez que se haya logrado el control.
3. La tercera meta de T2T es seguir rigurosamente las estrategias de tratamiento.
4. El cuarto concepto busca una estandarización y uniformidad en la forma en que estas estrategias se implementan en los pacientes, con la salvedad de que todo tratamiento debe ser eventualmente individualizado acorde al paciente.

Los principales estudios que han marcado la pauta para dirigir la estrategia terapéutica para AR son: BeSt and Tight control of reumatoide arthritis (TICORA). En el estudio TICORA, se demostró que la estrategia terapéutica dirigida por un grado bajo de actividad, condicionaba mejores resultados a nivel estructural y funcional; mientras que en el estudio BeSt, se evidenció que manteniendo una estrategia terapéutica, el tipo de tratamiento no es tan relevante y que las diferencias entre un tratamiento inicial de manera agresiva o de menor intensidad, solo son observadas en el primer año, y por ende no repercute en los términos a largo plazo.

Existe amplia evidencia de que la terapia dirigida a objetivos, tiene mejores resultados en cualquier aspecto: clínico, estructural, funcional, comorbilidades y costos, tanto en AR temprana y establecida.

A pesar de que se ha demostrado la efectividad de las estrategias de control, existen algunos aspectos a destacar. Primero: los estudios han demostrado que T2T proporciona un mayor beneficio en pacientes con AR temprana y en ancianos; también el uso de glucocorticoides intraarticulares aunado a fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos condicionan favorecen los objetivos de T2T. Segundo, reducen costos a la sociedad. Tercero, T2T reducen comorbilidades, principalmente de carácter cardiovascular; incluso cuando se alcanza la remisión a través de CDAI, el riesgo cardiovascular disminuye en un 50%.

Resulta de importancia, otorgar la información apropiada al paciente, ya que la adherencia insuficiente y persistente favorece la presencia de actividad y una alta actividad de la enfermedad.

Uno de los principales retos de T2T es la determinación del tiempo en que debe de ser instalado el tratamiento, ya que de ser instalado con mayor retraso, el daño, la progresión y discapacidad será proporcional a éste. Sin embargo, se ha observado que la mejoría clínica a los tres meses predice una respuesta al año; asimismo el mantenimiento de baja actividad por 3 meses se encuentra asociada con una alta probabilidad de remisión clínica al año. Se estima que en el 80% de los pacientes, la mejoría clínica de la enfermedad por CDAI o SDAI a los tres meses, permite alcanzar una baja actividad o remisión a los 6 meses. En caso de no alcanzar este objetivo, el cambio de tratamiento debe ser considerado a los tres meses.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs 2016

El tratamiento para artritis reumatoide se basa en el uso de FARMES. Estos medicamentos se caracterizan por su capacidad para disminuir o revertir signos y síntomas de discapacidad, daño en la calidad de vida, discapacidad para trabajar y progresión del daño articular y así interfieren con todo el proceso de enfermedad. Los farmes se clasifican en dos clases: FARMES sintéticos de componentes químicos y agentes biológicos. A este respecto una nueva nomenclatura de FARMES se ha propuesto. El término de FARMES convencionales como metotrexate, sulfasalazina y leflunomide; así como Tofacitinib un nuevo FARME sintético se diseñado para inhibir las Janus cinasas, se denominara como FARME dirigido. Los cinco inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, Cettolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e infliximab) el inhibidor de la coestimulacion de los linfocitos T, abatacept, el agente anti células B, Rituximab y los bloqueadores de interleucinas anti IL-6 Tocilizumab y anti IL-1 Anakinra se denominan FARMES bo (biological Originator).

Con abundantes opciones terapéuticas disponibles y con información insuficiente en cuanto a diferentes eficacias y seguridad, tomar una decisión en el tratamiento se convierte en un reto.

Algunas recomendaciones para el tratamiento de la Artritis reumatoide (AR) son generales por lo tanto se deben de separar de las recomendaciones individuales

El tratamiento para pacientes con AR deberá ser enfocado en el mejor cuidado y basado en una decisión conjunta entre paciente y reumatólogo El reumatólogo es el especialista que debe ser el cuidador primario de los pacientes con AR La AR incurre en costos altos individuales, sociales y médicos, los cuales deben de ser considerados en el tratamiento

El tratamiento con FARMES debe ser iniciado tan pronto como se haga el diagnostico de AR. El tratamiento debe ser dirigido a buscar la remisión o la baja actividad en cada paciente. El monitoreo de los pacientes debe ser en enfermedad activa cada 1-3 meses; si no se muestra mejoría en al menos 3 meses de iniciado el tratamiento o si no se ha alcanzado la remisión en 6 meses, se debe considerar cambio de tratamiento. □ El metotrexate debe formar parte de la primera línea de tratamiento en pacientes con AR activa □ En casos de intolerancia al metotrexate (intolerancia) la sulfasalazina o leflunomide deben considerarse como primera línea de tratamiento. En pacientes vírgenes a tratamiento con FARMES, respectivamente a la adición de tratamiento con glucocorticoides, los FARMES convencionales deben de ser utilizados

Se deben de considerar dosis bajas de esteroide como parte del tratamiento inicial (en combinación con uno o más FARMES convencionales) como máximo 6 meses pero deben de ser disminuidos y suspendidos tan pronto como sea posible. □ Si la meta del tratamiento no se logra con el primer FARME, en la ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar cambiar a otro FARME, cuando existen factores de mal pronóstico, se debe considerar agregar un FARME biológico. En pacientes que responden insuficiente a Metotrexate o a otros FARMES convencionales con o sin glucocorticoides se deben agregar FARMES biológicos a los FARMES (inhibidores del TNF alfa, Abatacept, Tocilizumab y en ciertas circunstancias Rituximab) □ Si un primer FARME biológico ha fallado, los pacientes deben recibir otro FARME biológico; si la primera terapia con inhibidores de TNF alfa falla, se

puede considerar otro anti TNF alfa o un agente biológico con otro modo de acción. Tofacitinib debe ser considerado después de la falla a tratamiento biológico. Si un paciente se encuentra en remisión persistente posterior a retirar los glucocorticoides, se debe considerar en disminuir los FARMES biológicos en especial si están combinados con FARMES convencionales . En casos de remisión sostenida prolongada, se debe considerar disminución de dosis de FARME convencional, como una decisión entre paciente y medico. Cuando el tratamiento necesita ser ajustado, factores además de la actividad de la enfermedad deben de ser considerados, como progresión del daño estructural, comorbilidades y seguridad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune de etiología desconocida, condicionante de discapacidad y elevados costos tanto a nivel individual e institucional. Afecta aproximadamente 0.5% a 1% de la población mundial adulta y de la cual ocurren entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres. En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con artritis reumatoide acorde al estudio COPCORD.

La información disponible en la literatura médica que menciona que el diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano e intenso mejoran los desenlaces en la artritis reumatoide.

La meta a la que se debe aspirar es la remisión o en otros casos una meta alternativa aceptable es alcanzar un bajo nivel de actividad; dicho objetivo se ha logrado a través de estrategias tales como “tight control” (control estricto) y “treat to target” (tratamiento hacia el objetivo).

Existe un amplio espectro de FARMES sintéticos y biológicos dirigidos al control de la enfermedad y por ende a la disminución de la progresión con las consecuencias a nivel físico, funcional y psicológico de los pacientes.

La mayoría de la literatura enfocada a la aplicación de la estrategia “treat to target” va dirigida a pacientes con artritis reumatoide temprana, existiendo escasa información para el grupo de pacientes con artritis reumatoide establecida y los beneficios que dicha estrategia podría conferir en cuanto a funcionalidad, calidad de vida y costos institucionales.

El servicio de Reumatología perteneciente al CMN 20 de Noviembre del ISSSTE al ser un centro de referencia a nivel nacional, concentra a un subgrupo de pacientes con artritis reumatoide establecida de difícil manejo terapéutico y/o con factores de mal pronóstico, que en la mayoría de los casos y acorde a las recomendaciones internacionales ameritan manejo con FARMESb asociado a FARMES. De ahí la importancia de valorar los beneficios de la aplicación de la estrategia “treat to target” a través de un seguimiento clínico y paraclínico estrecho, con el objetivo de alcanzar las metas terapéuticas de remisión o baja actividad de la enfermedad.

Por tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DEL MANEJO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRACTICA CLINICA USANDO LA ESTRATEGIA TREAT TO TARGET EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE?”.

JUSTIFICACION

La artritis reumatoide condiciona una elevada morbilidad e incluso mortalidad, por lo que resulta fundamental un diagnóstico temprano, una estrecha monitorización, así como el inicio de tratamiento dirigido por objetivos.

Existen elementos suficientes para concluir la estrategia “treat to target” tiene especial utilidad en pacientes con artritis reumatoide temprana. Resalta la importancia de la medición de la actividad clínica en cada visita y el ajuste terapéutico protocolizado que se traducen en mejores desenlaces, clínicos, funcionales y radiológicos. Sin embargo, la mayoría de los estudios revisados se han desarrollado en pacientes con artritis reumatoide temprana; por lo que falta información para concluir si la estrategia “treat to target” con manejo protocolizado tendrá los mismos resultados en pacientes con artritis reumatoide establecida.

Por tanto, la evaluación de dicha estrategia en pacientes con artritis reumatoide establecida, nos permitirá determinar los beneficios clínicos, funcionales y radiológicos en esta población, con los subsecuentes beneficios a nivel individual e institucional. La difusión y aceptación de la estrategia, el análisis de los obstáculos, las estrategias para su implementación y los alcances de la misma deberán revisarse periódicamente.

HIPOTESIS

El cumplimiento de la estrategia “treat to target” (objetivo hacia el tratamiento) a través de un control estrecho, dirigida a mantener la remisión o baja actividad de la enfermedad, en pacientes con artritis reumatoide establecida, se traduce en una reducción de la morbilidad incluyendo el daño articular y la discapacidad, así como la mortalidad asociada a ésta.

OBJETIVO GENERAL

- Obtener remisión o baja actividad de la enfermedad a través de la estrategia “treat to target”, en pacientes con artritis reumatoide establecida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar la evolución clínica, actividad de la enfermedad, respuesta a tratamiento en pacientes con artritis reumatoide establecida de recién diagnóstico, al utilizar una estrategia intensiva de seguimiento y manejo, comparado con pacientes que tienen un seguimiento rutinario.
- Obtener el perfil demográfico y clínico de los pacientes con artritis reumatoide establecida, que alcancen la meta terapéutica de remisión o baja actividad de la enfermedad.
- Determinar la caracterización clínica mediante los índices de actividad de la enfermedad (DAS 28, CDAI), de los pacientes con artritis reumatoide establecida.
- Determinar los tratamientos utilizados incluyendo FARMES y FARMESb, en pacientes con artritis reumatoide establecida.
- Valorar la asociación entre factores de mal pronóstico y respuesta a tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y tipo de estudio

1. Cohorte
2. Observacional
3. Analítico
4. Retrolectivo y prolectivo

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide acorde a los criterios de clasificación ACR/EULAR (1987 y/o 2010), y que se encuentren en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.

Universo de trabajo

Pacientes con artritis reumatoide, que acudan a la consulta externa del servicio de reumatología del CMN 20 Noviembre, ISSSTE.

Tiempo de ejecución

OCTUBRE 2016-JULIO 2017

Definición de grupos aleatorizados

- 15 pacientes con artritis reumatoide establecida con monitorización rutinaria de la actividad de la enfermedad cada 3 meses.
 - 15 pacientes con artritis reumatoide establecida con monitorización estrecha de la actividad de la enfermedad de manera mensual.
- Estudio descriptivo en donde el grupo control y de estudio ameritan vigilancia, sin realización de intervenciones en ninguno de ellos.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide establecida.
- Pacientes con estancia igual o mayor a un año en el servicio de reumatología.
- Pacientes que reciban tratamiento a base de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y/o biológicos.
- Pacientes que firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Falta de asistencia a consulta médica programada en dos o más ocasiones.
- Pacientes con alteraciones a nivel hepático (AST >80 UI/L, FA >700 UI/L), renales (Cr >0.2 mmol/L) y/o hematológicas (Leucocitos <4000, Plaquetas <150x10⁹/L).

Criterios de eliminación

-Pérdida de información clínica.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

La N se calculó mediante la fórmula propuesta para el estudio

Odds ratio aproximado que se desea estimar	3
Frecuencia de la exposición	0.05%
Poder estadístico α (80%)	0.2
Razón de Tamaño de la muestra = 1	1
Tamaño de la muestra casos	42
Total	42

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala
Sexo	Características genóticas del individuo, relativas a su papel reproductivo.	Género	Cualitativa nominal dicotómica	1: Hombre 2: Mujer
Edad	Años cumplidos de una persona	Fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	0: <30 1: >30
Clase funcional de la artritis reumatoide	Capacidad funcional completa para realizar las actividades habituales sin dolor ni limitación	Clase Funcional	Cualitativa ordinal	1:CF I 2:CF II 3:CF III 4:CF IV
Tiempo de estancia en servicio de Reumatología	Período en que ha recibido atención médica en servicio de reumatología de CMN 20 de Noviembre	Meses de atención en servicio de reumatología	Cuantitativa continua	Meses
Niveles séricos de factor reumatoide	Anticuerpos generalmente del tipo IgM, dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG).	Medición sérica de laboratorio	Cuantitativa discreta	UI/ml
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad con la que se sedimentan los eritrocitos en sangre anticoagulada en un tubo de ensayo en un lapso de una hora	Medición de laboratorio en sangre total	Cuantitativa discreta	mm/h
Proteína C reactiva	Nivel sérica de proteína C reactiva	Medición sérica de laboratorio	Cuantitativa discreta	mg/l
DAS 28 (Disease Activity Score)	Índice que mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el	Remisión. <2.6 Baja actividad: </2.6-3.2 Moderada actividad: >/3.2-5.1	Cuantitativa continua	Numérica

	grado de actividad inflamatoria.	Alta actividad: >/5.1		
Clinical Disease Activity Index (CDAI)	Índice que utiliza recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, así como la valoración de la actividad por el médico y por el paciente.	Remisión. <2.8 Baja actividad: 2.8-10 Moderada actividad: 10-22 Alta actividad: >22	Cuantitativa continua	Numérica
Dosis actual de prednisona	Dosis diaria de prednisona que toma el paciente actualmente	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Mg
Tiempo de uso de prednisona	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con prednisona hasta la fecha actual	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Meses
Tiempo de uso con FARME sintético	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con FARMEs hasta la fecha actual	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Meses
Tratamiento con metotrexate	Fármaco modificador de la enfermedad utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa nominal, dicotómica	1: Si 2: No
Tiempo de permanencia en terapia Biologica	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con FARMEb hasta la fecha actual	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Meses
Terapia biológica	Fármacos modificadores que previene o reduce la inflamación provocada por la artritis reumatoide.	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	1: Anti-TNF 2: Anti-IL6 (tocilizumab) 3: Anti-CD 20 (Rituximab) 3: Anti-CTLA-4 (Abatacept)
Anti-TNF	Moléculas capaces de inhibir la acción del TNF ('factor de necrosis tumoral'), una citocina que desempeña un papel especialmente relevante en la génesis del proceso inflamatorio.	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	1. Adalimumab 2. Etanercept 3. Infliximab 4. Golimumab

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Se ingresarán a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que se encuentren actualmente en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (sintéticos y/o biológicos); y únicamente se aleatorizarán en dos grupos para determinar la monitorización y el tiempo de seguimiento.

Los pacientes se aleatorizarán en dos grupos, acorde a monitorización y tiempo de seguimiento, sin realización de intervenciones en ninguno de ellos.

-El grupo control consistirá en 15 pacientes con monitorización clínica y paraclínica regular (cada tres meses).

-El grupo de estudio consistirá en 15 pacientes con monitorización clínica y paraclínica estrecha (cada mes).

En ambos grupos se evaluará la respuesta a tratamiento y se hará determinación ultrasonográfica de sinovitis en manos.

Se realizara una revisión de expediente y evaluación clínica integral con cada sujeto pertenecientes a ambos grupos incluyendo conteo articular, determinación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), así como la utilización de índices de actividad clínicos, sin realización de intervenciones en ninguno de ellos.

Una vez aplicadas las cédulas de acopio se procederá a la codificación de las variables. Después se elaborará una base de datos en el programa Excel de Office. Donde una vez que se capturará en su totalidad, esta base de datos se exportará a un programa estadístico SPSS versión 22.

Se realizara estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable para las variables cuantitativas media, desviación estandar, mediana y moda. Para las cualitativas :frecuencias y porcentajes.

Se compararán los valores de las variables cuantitativas entre los sujetos del grupo de estudio y control mediante prueba t de student o U de Mann Whitney según corresponda.

Se compararán las frecuencias de las variables cualitativas, mediante prueba exacta de Fisher o chi cuadrada según corresponda.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido

por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un estudio Retrospectivo; Estudio que cumplirá lineamientos y bajo riesgo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

INVESTIGACIÓN RIESGO MINIMO:

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El trabajo de Investigación será aprobado por el comité Local de Investigación del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Este estudio representa una investigación sin riesgo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS.

Se incluyeron 30 pacientes con artritis reumatoide establecida, los cuales se agruparon en dos grupos aleatorizados: 15 pacientes (50%) se les realizó una monitorización rutinaria de la actividad de la enfermedad cada 3 meses, y 15 pacientes (50%) llevaron una monitorización estrecha de la actividad de manera mensual.

De la población total, 9 pacientes (30%) fueron hombres y 21 pacientes (70%) mujeres; con una mediana de edad de 60 años (rango intercuartilar: RIC 52.75-66).

Tabla 1

		Estadísticos		
		EDAD	T.DIAGN OSTICO	CF
N	Válido	30	30	30
	Perdidos	0	0	0
Media		58,77	12,37	1,40
Mediana		60,00	12,00	1,00
Moda		54 ^a	8 ^a	1
Desviación estándar		11,36 4	6,946	,563
Percentiles	25	52,75	7,00	1,00
	50	60,00	12,00	1,00
	75	66,00	16,25	2,00

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño. **Tabla 1**

La clase funcional se repartió de la siguiente manera: 19 pacientes (63.3%) con clase funcional I; 10 pacientes (33.3%) con clase funcional II; y 3 pacientes (3.3%) con clase funcional III. **Gráfico 1**

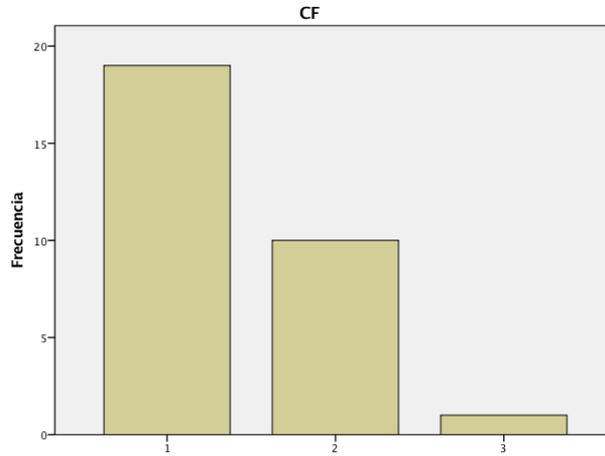


Gráfico 1. Distribución de la clase funcional

Otras característica clínica de importancia fue el antecedente de tabaquismo, siendo negativo en 17 pacientes (56.7%); y positivo en 13 pacientes, de los cuales 8 (26.7%) cuentan con IT <10 y 5 (16.7%) con IT >10. 20 pacientes (66.7%) presentaron comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes en orden de frecuencia: hipertensión arterial sistémica; osteoporosis y fibromialgia, respectivamente. **Gráfico 2.**

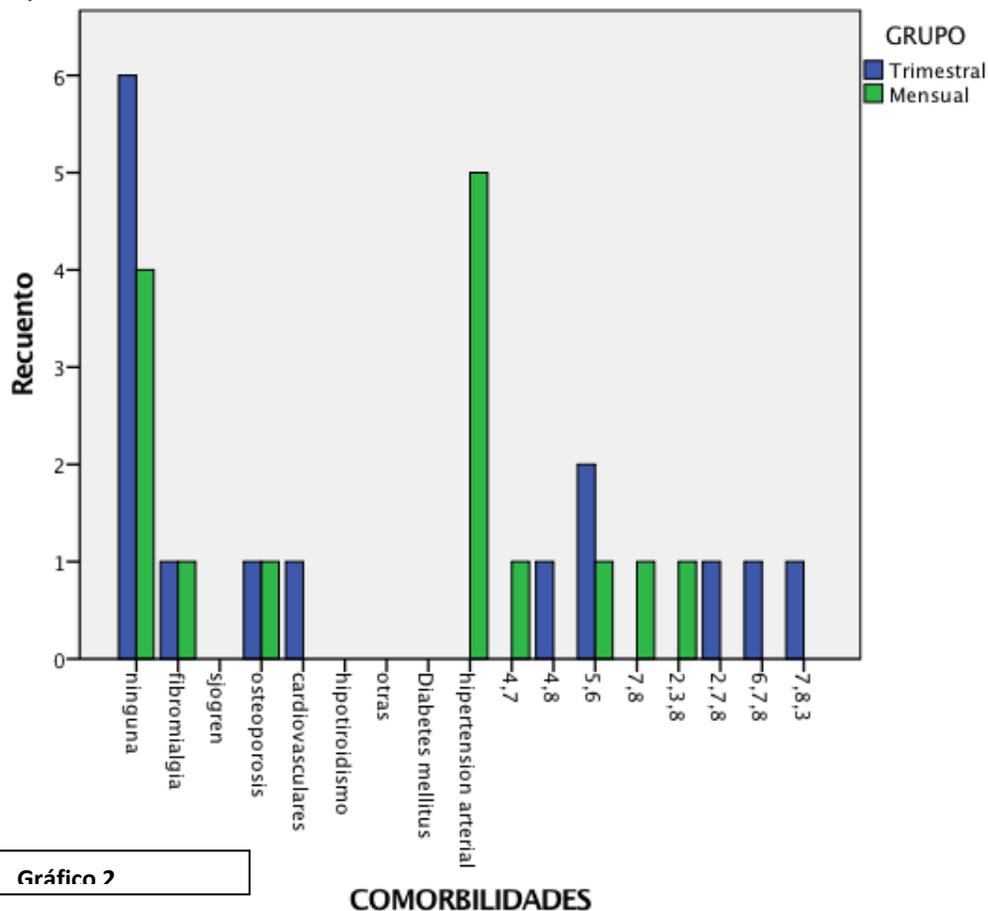
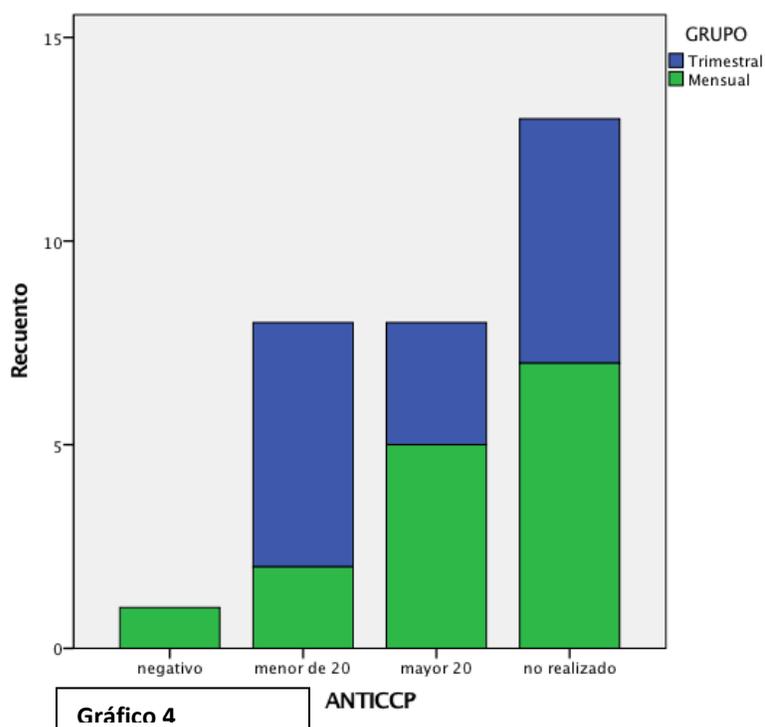
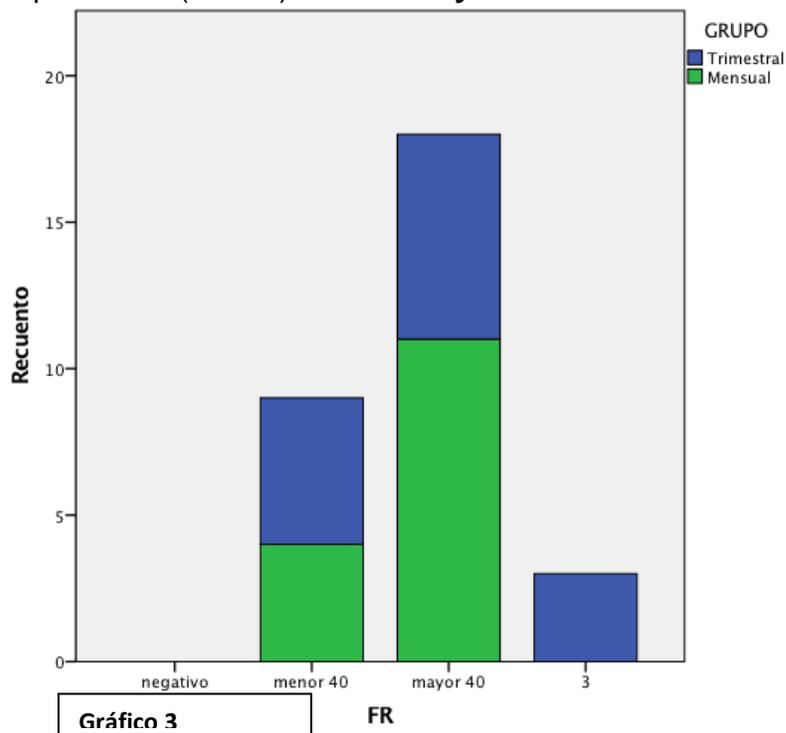


Gráfico 2

COMORBILIDADES

Serología

Con respecto a la serología 27 pacientes (70%) reportaron factor reumatoide positivo, de los cuales 9 (30%) presentaron valores menores a 40 UI/ml, y 18 pacientes (60%) reportaron valores mayores a UI/ml; mientras que 3 (10%) fueron seronegativos. El reporte de anticuerpos anti-péptido citrulinados fue positivo en 16 pacientes (53%), negativo en 1 paciente (3.3%) y sin antecedente de realización en 13 pacientes (43.3%). **Gráfico 3 y 4.**



En cada grupo aleatorizado se evaluó la actividad de la enfermedad mediante las escalas de clinimetría DAS28 y CDAI, acorde a la periodicidad establecida, con los siguientes resultados:

-A la medición realizada de manera inicial, se encontraron: en el grupo con monitorización trimestral 5 pacientes (33.3%) con remisión de la enfermedad, 5 pacientes (33.3%) con actividad baja, 4 pacientes (26.6%) con actividad moderada y 1 paciente (6.6%) con actividad alta; mientras que en el grupo con monitorización mensual: 8 pacientes (53.3%) presentaron remisión de la enfermedad, 2 pacientes (13.3%) actividad baja, y 5 pacientes (33.3%) actividad moderada. **Tabla 2, Gráfico 5.**

Tabla cruzada

Recuento		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
DAS28 1M	Remision	6	7	13
	actividad baja	5	1	6
	actividad moderada	4	7	11
Total		15	15	30

Tabla 1

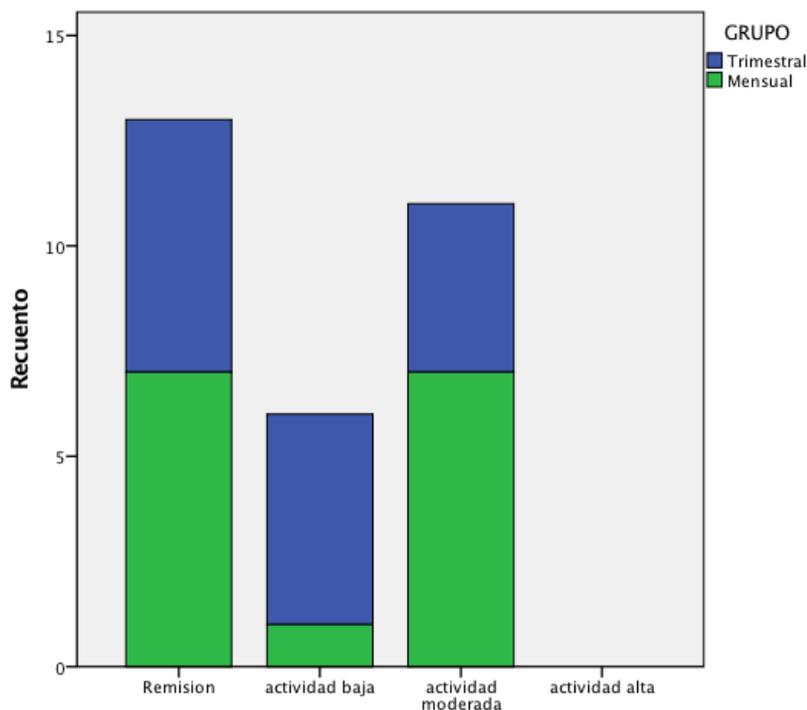


Gráfico 5

DAS281M

En la medición realizada a los tres meses, los resultados fueron: en el primer grupo 8 pacientes (86.6%) cursó con remisión de la enfermedad, 1 paciente (6.6%) con actividad moderada y 1 paciente (6.6%) con actividad alta; en el segundo grupo 4 pacientes (26.6%) cursaron con remisión, 6 pacientes (40%) con actividad baja de la

enfermedad y 5 pacientes (33.3%) con actividad moderada. **Tabla 3, Gráfico 6.**

Tabla cruzada

Recuento

		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
DAS28 3M	remision	12	4	16
	actividad baja	1	4	5
	actividad moderada	1	7	8
	actividad alta	1	0	1
Total		15	15	30

Tabla 3

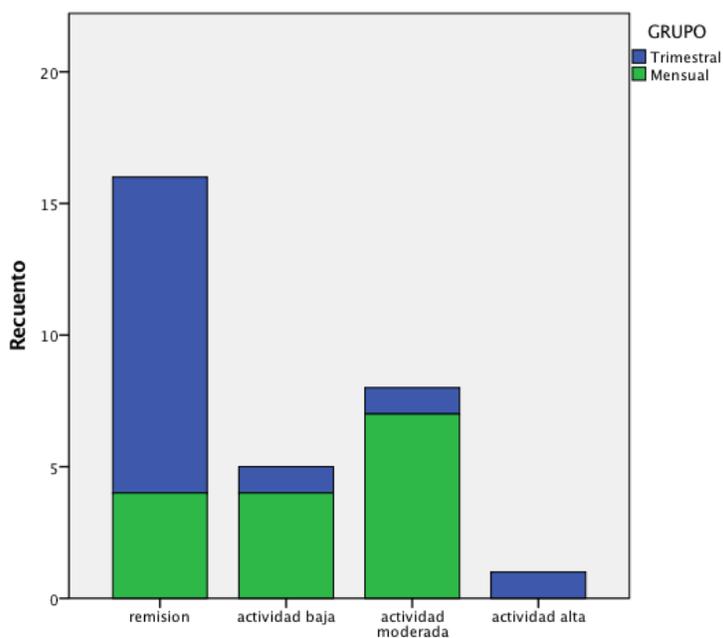


Gráfico 6

DAS283M

En la medición realizada a los 6 meses los resultados correspondientes al primer grupo fueron: 11 pacientes (73.3%) con remisión de la enfermedad, 2 pacientes (13.3%) con actividad baja y 2 (13.3%) con actividad alta; mientras que en el segundo grupo: 12 pacientes (80%) cursaron con remisión, 1 paciente (6.6%) con actividad baja, 1 paciente (6.6%) con actividad moderada y 1 paciente (6.6%) con actividad alta. **Tabla 4, Gráfico 7.**

Tabla cruzada

Recuento

		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
DAS28	remision	11	12	23
6M	actividad baja	2	1	3
	actividad moderada	0	1	1
	actividad alta	2	1	3
Total		15	15	30

Tabla 4

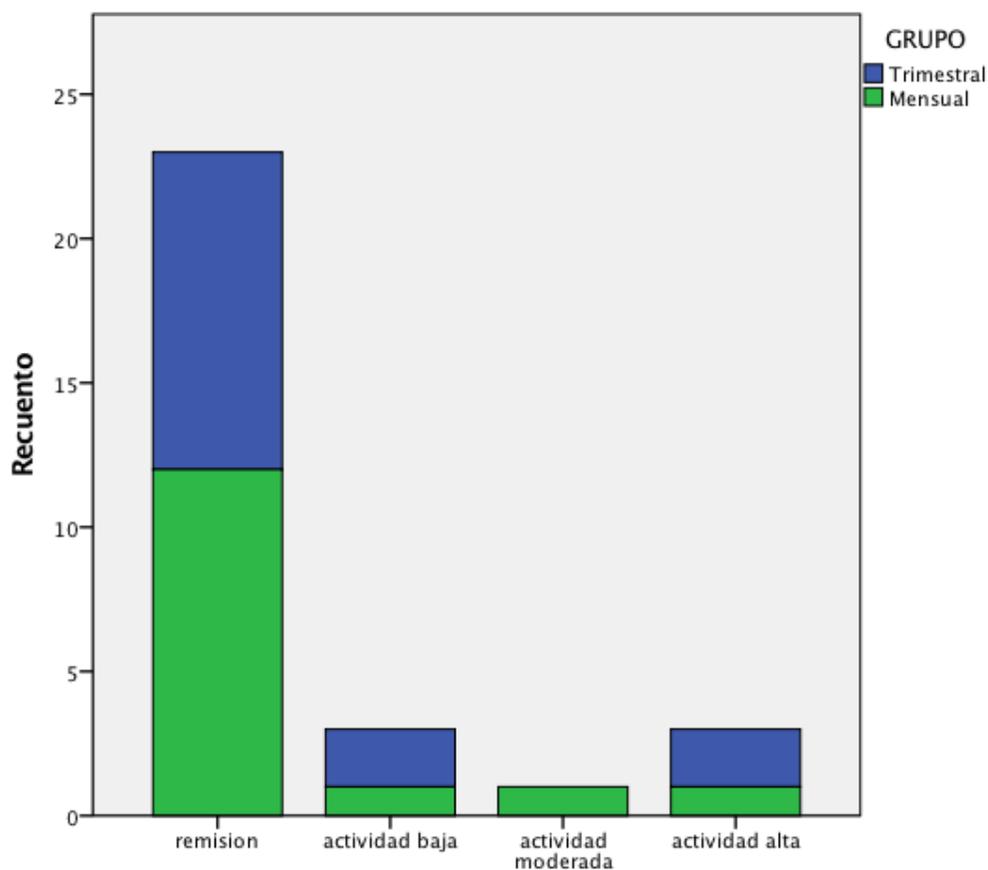


Gráfico 7

DAS286M

Los resultados reportados acorde a la medición de la actividad de la enfermedad con el índice CDAI en cada grupo aleatorizado fueron los siguientes:

-En la primera medición, el grupo con monitorización trimestral se encontraron 4 pacientes (26.6%) con remisión de la enfermedad, 10 pacientes (66.6%) con actividad baja y 1 paciente (6.6%) con actividad moderada; en el grupo con

monitorización mensual se encontraron 4 pacientes (26.6%) con remisión, 8 pacientes (53.3%) con actividad baja y 3 pacientes (20%) con actividad moderada. **Tabla 5, Gráfico 8.**

Tabla cruzada

Recuento

		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
CDAI 1M	Remision	4	4	8
	actividad baja	9	8	17
	actividad moderada	1	3	4
	actividad alta	1	0	1
Total		15	15	30

Tabla 5

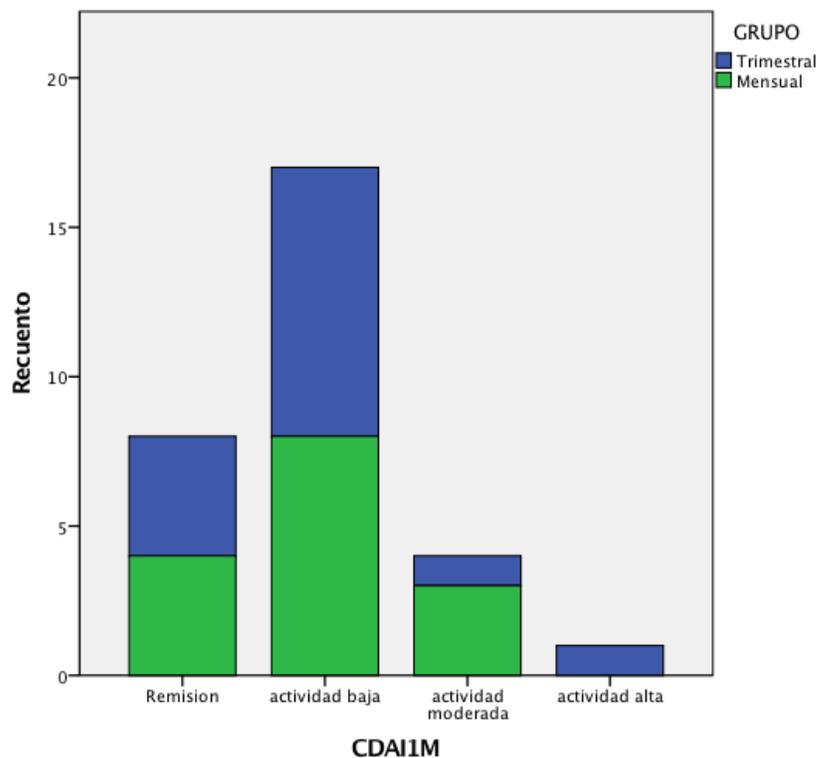


Gráfico 8

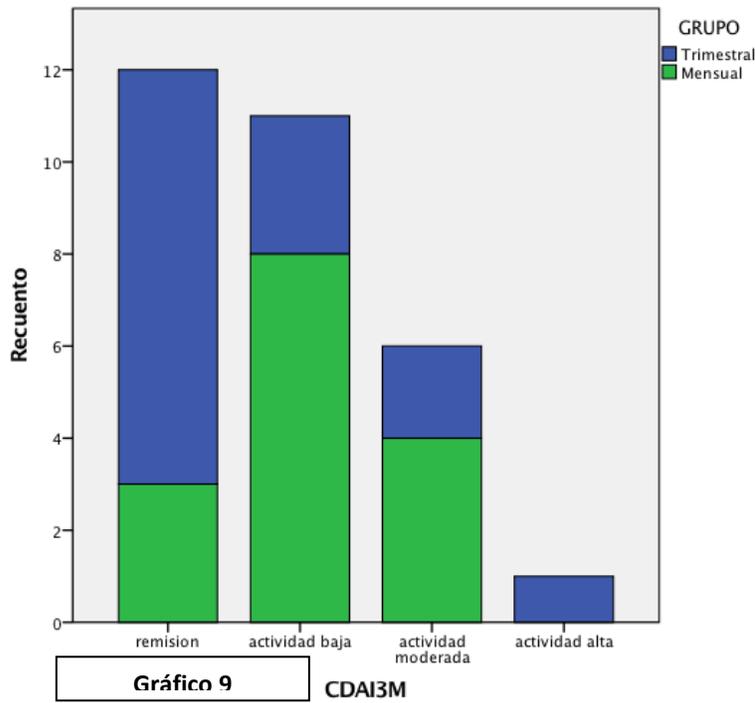
En la evaluación realizada a los tres meses; se encontraron en el grupo de monitorización trimestral 10 pacientes (66.6%) con remisión de la enfermedad, 3 pacientes (20%) con actividad baja, 1 paciente (6.6%) con actividad moderada, y 1 paciente (6.6%) con actividad alta. **Tabla 6, Gráfico 9**

Tabla cruzada

Recuento

		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
CDAI	remision	9	3	12
3M	actividad baja	3	8	11
	actividad moderada	2	4	6
	actividad alta	1	0	1
Total		15	15	30

Tabla 6



En la evaluación correspondiente a los seis meses, los resultados fueron los siguientes: del grupo con monitorización trimestral 6 pacientes (40%) cursaron con remisión de la enfermedad, 7 pacientes (46.6%) con actividad baja, y 2 pacientes (13.3%) con actividad alta; mientras que en el grupo con monitorización mensual 6 pacientes (40%), 7 pacientes (46.6%) con actividad baja, y 2 pacientes (13.3%) con actividad alta. **Tabla 7, Gráfico 10**

Tabla cruzada

Recuento		GRUPO		Total
		Trimestral	Mensual	
CADI 6M	remision	7	6	13
	actividad baja	6	7	13
	actividad alta	2	2	4
Total		15	15	30

Tabla 7

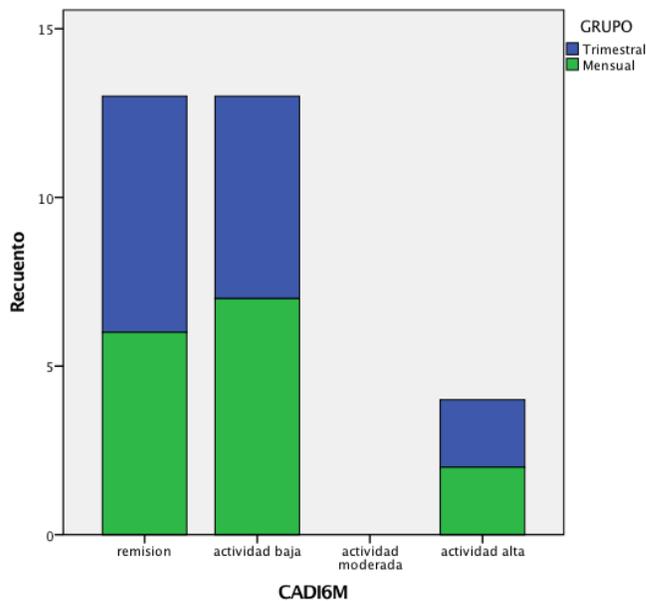


Gráfico 10

Con respecto al tratamiento utilizado en los pacientes, se evaluó el uso de Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos: en el grupo con monitorización trimestral el 93.3% de los pacientes contaban con antecedente de monoterapia (FARMES) a base de metotrexate en el 33.3% (5 pacientes), 6 pacientes (40%) tenían el antecedente de doble terapia (FARMES) y 4 pacientes (26.6%) de triple terapia (FARMES) en el transcurso de la evolución de la enfermedad; mientras que en el grupo con monitorización mensual el 100% de los pacientes incluidos (15) tenían el antecedente de uso de FARMES durante su evolución, con 4 pacientes (26.6%) incluidos en monoterapia, 8 pacientes (53.3%) en doble terapia, y 3 pacientes (20%) en terapia triple. **Gráfico 11**

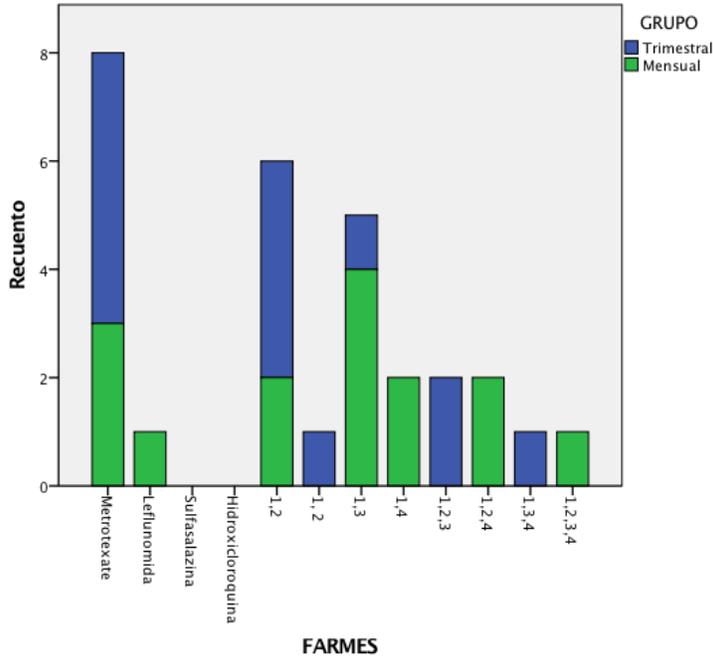


Gráfico 11

De la población total de pacientes, el 90% cuenta con el antecedente de uso de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb); dentro del grupo de monitorización trimestral 12 pacientes (80%) cuentan con dicho antecedente, mientras que en el grupo de monitorización mensual el 100% de los pacientes (15). En el primer grupo aleatorizado, 8 pacientes (66.6%) recibieron terapia biológica a base de rituximab en algún momento de la evolución de la enfermedad, 6 pacientes (50%) recibieron tratamiento con anti-TNF y 5 pacientes (41.6%) tocilizumab. Dentro del segundo grupo aleatorizado 10 pacientes (66.6%) cuentan con el antecedente de uso de anti-TNF, 9 pacientes (60%) fueron manejados con tocilizumab en algún momento de su evolución, y 9 pacientes (60%) con rituximab. **Gráfico 12**

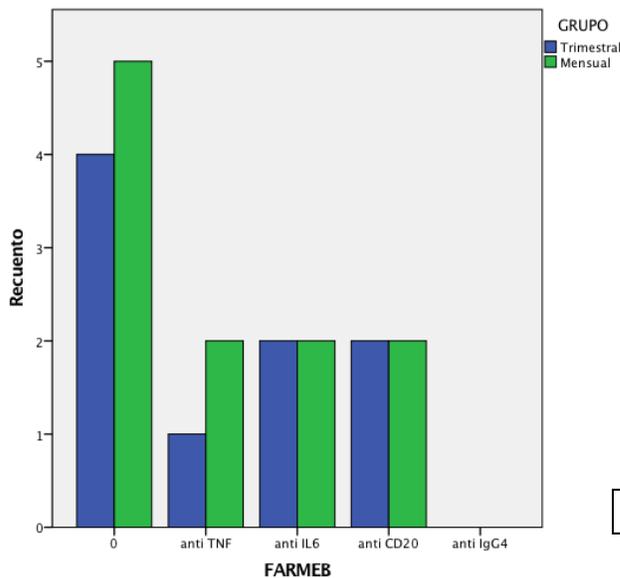


Gráfico 12

Los anti-TNF más utilizados de manera actual o en algún momento de la enfermedad fueron: adalimumab (50%), etanercept (33.3%) e infliximab (16.6%) dentro del primer grupo aleatorizado; mientras que en el segundo grupo fueron: adalimumab (41.4%), etanercept (35.2%), infliximab (17.64%) e infliximab (5.8%).

Gráfico 13.

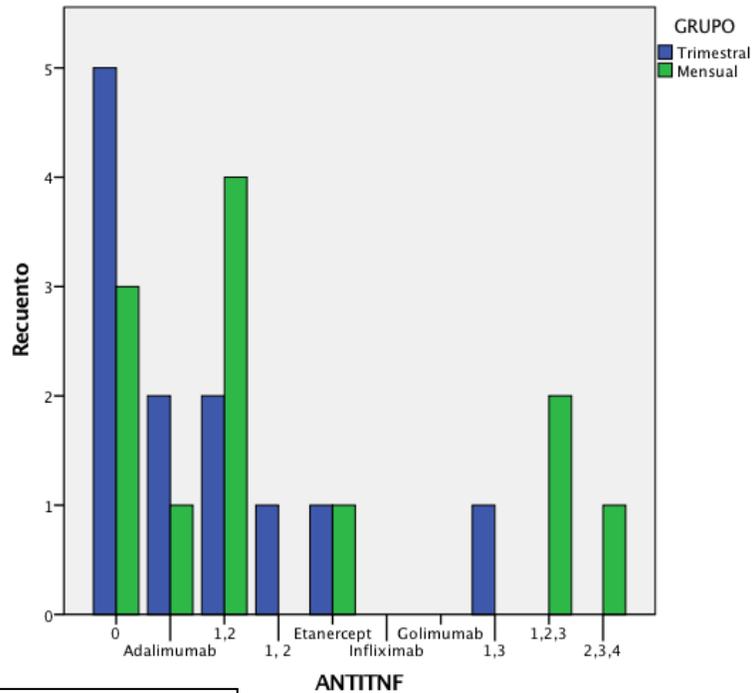


Gráfico 13

Dentro de las pruebas no paramétricas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney aplicada a dos muestras independientes.

Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de VSG1M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,461 ¹	Conserve la hipótesis nula.
2	La distribución de VSG3M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,775 ¹	Conserve la hipótesis nula.
3	La distribución de VSG6M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,744 ¹	Conserve la hipótesis nula.
4	La distribución de PCR1M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,713 ¹	Conserve la hipótesis nula.
5	La distribución de PCR3M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,285 ¹	Conserve la hipótesis nula.
6	La distribución de PCR6M es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,461 ¹	Conserve la hipótesis nula.
7	La distribución de EDAD es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,174 ¹	Conserve la hipótesis nula.
8	La distribución de T. DIAGNOSTICO es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,713 ¹	Conserve la hipótesis nula.
9	La distribución de CF es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,683 ¹	Conserve la hipótesis nula.
10	La distribución de DOSISPDN es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,412 ¹	Conserve la hipótesis nula.
11	La distribución de DOSISMAX es la misma entre las categorías de GRUPO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,219 ¹	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es ,05.

¹Se muestra la significación exacta para esta prueba.

ANALISIS Y DISCUSION

En este estudio se observaron de primera instancia las características demográficas, clínicas y serológicas de 30 pacientes con artritis reumatoide establecida, los cuales se agruparon en dos grupos aleatorizados: a 15 pacientes (50%) se les realizó una monitorización rutinaria de la actividad de la enfermedad cada 3 meses, y 15 pacientes (50%) llevaron una monitorización estrecha de la actividad de manera mensual.

De la población total, 9 pacientes (30%) fueron hombres y 21 pacientes (70%) mujeres; con una mediana de edad de 60 años. La clase funcional correspondió en su mayoría a una CF I con 19 pacientes (63.3%), 10 pacientes (33.3%) con clase funcional II; y 3 pacientes (3.3%) con clase funcional III.

Cabe señalar que 20 pacientes (66.7%) presentaron comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes en orden de frecuencia: hipertensión arterial sistémica; osteoporosis y fibromialgia, respectivamente.

Con respecto a la serología 27 pacientes (70%) reportaron factor reumatoide positivo, y 16% (53%) presentaron positividad para anticuerpos anti-péptido citrulinados, cabe señalar que en el 43.3% (13) de los pacientes no fue posible realizar ésta última determinación por falta de reactivo y/o causas no especificadas durante la evolución de la enfermedad.

Se observó que en ambos grupos se alcanzó la meta terapéutica de alcanzar remisión de la enfermedad y/o actividad baja de la enfermedad a través de la determinación de índices de actividad (DAS 28 y CDAI), y la distribución fue de la siguiente manera: 13 pacientes (86.6%) del primer grupo aleatorizado y 12 pacientes (86.6%) del segundo grupo, sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos. Asimismo no existieron diferencias en la distribución y FARMES asociado a FARMESb entre ambos grupos estudiados.

Algunas de las limitaciones que se tuvo durante la investigación es que no se pudo incluir al total de la población, aunado al tiempo que este tipo de estudios requieren a largo plazo para normar esquemas de monitorización y tratamiento para artritis reumatoide.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A través de este estudio se demostró que una monitorización estrecha permite el cumplimiento de la estrategia “treat to target” (objetivo hacia el tratamiento) dirigida a mantener la remisión o baja actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide establecida, se traduce en una reducción de la morbilidad; sin embargo una de las causas por las que pudo no haberse encontrado diferencia significativa entre la periodicidad de monitorización (trimestral y/o mensual) fue que incluso la valoración de la actividad de la enfermedad cada tres meses con su respectiva modificación a tratamiento acorde a evolución, representa un período adecuado dentro de la estrategia “treat to target” estipulado en diferentes guías clínicas.

condiciona una elevada morbilidad e incluso mortalidad, por lo que resulta fundamental un diagnóstico temprano, una estrecha monitorización, así como el inicio de tratamiento dirigido por objetivos.

Existen elementos suficientes para concluir la estrategia “treat to target” tiene especial utilidad en pacientes con artritis reumatoide temprana y acorde a este

estudio también en pacientes con artritis reumatoide establecida, ya que la medición de la actividad clínica en cada visita y el ajuste terapéutico protocolizado que se traducen en mejores desenlaces, clínicos, funcionales y radiológicos; con la subsecuente disminución de costos económicos a nivel personal, familiar e institucional.

Se requiere continuar con mas data y un seguimiento a más largo plazo para poder concluir si existen cambios radiológicos asociados a la implementación de dicha estrategia en pacientes con artritis reumatoide establecida.

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

“MANEJO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRACTICA CLINICA USANDO LA ESTRATEGIA TREAT TO TARGET EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE”.

Lugar y fecha: Ciudad de México al día _____ de Junio 2017

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado

Señor:

_____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el identificar los beneficios de la estrategia treat to target en artritis reumatoide establecida.

Su participación en el estudio consiste en acudir a la consulta externa del Servicio de Reumatología donde responderá a un breve cuestionario, a una exploración física y determinación paraclínica de reactantes de fase aguda de manera periódica, acorde a la periodicidad del grupo aleatorizada..

BENEFICIOS Usted no recibirá compensación económica por su participación en este estudio, sin embargo nos permitirá realizar ajuste terapéutico protocolizado con la finalidad de alcanzar una remisión o baja actividad de la enfermedad.

RIESGOS: Su participación conlleva un riesgo mínimo, quizá al realizarle la determinación de reactantes de fase aguda podría condicionarle dolor local, transitorio. Sin embargo, estaremos al pendiente de su seguridad y nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquier efecto adverso que pudiera presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN: Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION. En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Sus datos serán vertidos en una base de datos, su nombre no será usado en dicho registro, la muestra biológicas obtenida (sangre), no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: DRA. MARIANA PAOLA GONZÁLEZ MORA.

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

Nombre y firma Teléfono de contacto: **5200 5003 / 14513**

El documento se expide por duplicado, se entrega una copia al participante.

ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MARZO 2017	ABRIL 2017	MAYO 2017	JUNIO 2017	JULIO 2017
Elaboración de Proyecto y Recolección de Bibliografía	X	X			
Sometimiento del proyecto a la Comité		X	X		
Recolección de Datos			X	X	X
Análisis de Datos				X	X
Presentación y preparación del manuscrito Tesis					X

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical aspects of rheumatoid arthritis; Ritu Khurana, Seth Mark Berney; Pathophysiology 12 (2005) 153–165
2. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology, Ingris peláez-ballestas, Luz Helena Sanin, José Moreno-Montoya, José Álvarez-Nemegyei, Rubén Burgos-Vargas, Mario Garza-Elizondo, Jacqueline Rodríguez-Amado, María-Victoria Goycochea-Robles, Marco Madariaga, Jorge Zamudio, Natalia Santana and Mario H. Cardiel, J Rheumatol 2011;86;3-8
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía México: INEGI; 2008. Available at: www.inegi.org.mx
4. Rheumatoid Arthritis; Loreto Carmona, MD, PhD a,*, Marita Cross, PhD b, Ben Williams Marissa Lassere, MD, PhD d, Lyn March, MD, PhD Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 733–745
5. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality; Elena Myasoedova & John M. Davis III, Cynthia S. Crowson & Sherine E. Gabriel; Curr Rheumatol Rep (2010) 12:379–385
6. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. Van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. Arthritis Res Ther 2008; 10: 205.
7. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptideneutral rheumatoid arthritis. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM, Arthritis Rheum 2008; 58: 53–60.
8. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Tolboom TCA, van der Helm-Van Mil AHM, Nelissen RGHH, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ, Arthritis Rheum 2005; 52: 1999–2002.
9. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting

- disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. Van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2232–41.
10. Rheumatoid arthritis, David L Scott, Frederick Wolfe, Tom W J Huizinga. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108
 11. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria; An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative; Daniel Aletaha et al; *Arthritis & Rheumatism* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
 12. How does methotrexate suppress inflammation?; Crosteijn B. *Clin Exp Rheumatology* 2010;28 (5 suppl.61):S21-3
 13. Suppression of inflammatory and immune responses by the A(2A) adenosine receptor: an introduction; Palmer TM, Trevethick MA; *Br J Pharmacol* 2008; 153 (suppl. 1): S27-34
 13. Initial High-Dose Prednisolone Combination Therapy Using COBRA and COBRA-Light in Early Rheumatoid Arthritis. Rasch Linda. Van Tuly, Lems Willem. *Neuromodulation* 2015; 22:51-56.
 13. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: ang for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial. Verstappen S, Jacobs G, Van der Veen M, Heurkens A, Schenk Y, Borg E. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1443-1449.
 14. 2016 Update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis; Combe Bernard, Landewe Robert, Daien Claire, Hua Charlotte, Aletaha Daniel, Alvaro-Gracia JOSÉ Maria. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-12.
 15. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Smolen Josef, Landewe Robert, Bijlsma Johannes, Burmester Gerd. *Ann Rheum Dis* 2016.
 16. Estrategia “treat to target” en la artritis reumatoide: beneficios reales. Cardiel Mario. *Reumatol Clin* 2013; 9(2):101-105.