



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“EFECTO DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO DINÁMICO EN SESIONES
GRUPALES SOBRE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
MARIEL LOZADA MELLADO**

**COMITÉ TUTORAL:
DRA. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN
DR. LUIS LLORENTE PETERS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN
DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN GUILLERMO IBARRA IBARRA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	6
Artritis reumatoide	6
Definición	6
Epidemiología	6
Criterios diagnósticos	6
Clasificación funcional	7
Capacidad funcional con el Health Assessment Questionnaire (HAQ)	7
Actividad de la enfermedad	8
Fisiopatología	9
Tratamiento	13
Tratamiento farmacológico	13
Tratamiento no farmacológico	16
Ejercicio	18
Efectos del ejercicio en la inflamación	19
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACION	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVOS	29
Objetivo general	29
Objetivos específicos	29
HIPÓTESIS	29
METODOLOGÍA	29
Tipo de Estudio	29
Tipo de muestreo	30
Población de Estudio	30
Tamaño de muestra	30
Criterios de Selección	30
Criterios de Inclusión	30
Criterios de Exclusión	31
PROCEDIMIENTO	31

Intervención	33
Evaluación clínica	36
CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
CONSIDERACIONES ÉTICAS	42
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN.....	56
LIMITACIONES	58
CONCLUSIÓN.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	65

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Criterios de clasificación de la AR por la ACR y la EULAR (2011).	7
Tabla 2. Clasificación funcional de la AR por la ACR.	7
Tabla 3. Clasificación de la Actividad de la enfermedad medida por DAS28.	8
Tabla 4. Efectos del ejercicio sobre marcadores de inflamación en pacientes con AR.	25
Tabla 5. Programa de ejercicio dinámico.	35
Tabla 6. Características clínicas basales de la población estudiada.	45
Tabla 7. Características basales de la composición corporal y dietéticas.	46
Tabla 8. Porcentaje de cambio a los 3 meses de intervención de variables, clínicas, antropométricas y dietéticas.	48
Tabla 9. Características basales y post- intervención de los marcadores de inflamación.	50
Tabla 10. Correlaciones de los porcentajes de cambio de las variables clínicas antropométricas, dietéticas y de los marcadores de inflamación.	54
Figura 1. Distribución de las articulaciones afectadas por la AR.	9
Figura 2. Fisiopatología de la artritis reumatoide.	12
Figura 3. Esquema de una articulación normal (a) y una articulación afectada por la AR (b).	12
Figura 4 Efecto fisiológico del ejercicio en la inflamación sistémica.	21
Figura 5. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.	44
Figura 6. Porcentajes de pacientes que se les quito la fatiga al final del estudio.	47
Figura 7. Cambio de la IL-1 α al final del estudio.	51
Figura 8. Cambio de la IL-17 al final del estudio.	52
Figura 9. Cambio de la IL-6 al final del estudio.	52
Figura 10. Cambio de la CCL2 al final del estudio.	53

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide es una enfermedad crónica autoinmune, de etiología desconocida que se caracteriza por la inflamación sistémica multifactorial. La importancia de esta enfermedad radica en las complicaciones que se pueden presentar como es la discapacidad prematura, la disminución de la esperanza de vida y el aumento de comorbilidades cardiovasculares.

El ejercicio ha demostrado mejorar la movilidad articular, la capacidad cardiovascular y la calidad de vida en estos pacientes además de tener un efecto fisiológico sobre la inflamación sistémica y ser segura su aplicación en este tipo de pacientes.

Objetivo: Evaluar el efecto de un programa de ejercicio dinámico en sesiones grupales durante 3 meses sobre las concentraciones de los marcadores inflamatorios en mujeres con artritis reumatoide en comparación con un grupo control.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 60 mujeres con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide de la consulta externa de reumatología, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos: Grupo 1 (G1) que realizó ejercicio dinámico y Grupo 2 (G2) que recibió recomendaciones físicas generales. Se evaluó por medio del ensayo Luminex la IL-6, IL-1 α , TNF- α , IL-17, IFN- γ , MCP1, IL-1 α , e IL-10, al inicio del estudio y después de 3 meses en ambos grupos. El análisis estadístico se obtuvo por medio de SPSS las comparaciones se hicieron con porcentajes de cambio.

Resultados: Al finalizar el seguimiento se alcanzaron a evaluar 43 pacientes (G1 n= 23, G2 n=20) con una media de edad en el G1 de 50.5 \pm 9.1 años y G2 de 48.1 \pm 10.6 años; no se encontraron diferencias entre los grupos al inicio del estudio. Se encontraron cambios en las concentraciones séricas de los siguientes marcadores de inflamación, IL-1 α G1 -8.1 vs G2 0, IFN- γ G1 - 25 vs G2 -23, IL-6 G1 -8.1 vs 4.9, IL-17 G1 -39.5 vs G2 -6.3, TNF- α G1 0 vs G2 3.8, CCL2 G1 -1.2 vs 15.7, IL-1 α G1 -19.2 vs G2 -20.2.

Palabras clave: Artritis reumatoide, ejercicio dinámico, citocinas, inflamación.

MARCO TEÓRICO

Artritis reumatoide

Definición

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y autoinmune, caracterizada por la inflamación de las articulaciones, dolor articular y la destrucción de las membranas sinoviales, lo que provoca discapacidad grave y mortalidad prematura.¹

Epidemiología

La AR, como la mayoría de enfermedades autoinmunes, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en una proporción 3:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero es más habitual entre los 40 y 70 años. Asimismo, la incidencia aumenta con la edad.²

La enfermedad se puede encontrar en cualquier región del mundo, afectando aproximadamente al 1% de la población global. Sin embargo, su prevalencia varía según del país y el área geográfica. En concreto en México, de acuerdo a un estudio realizado en 5 regiones de la república en una muestra de 19, 213 individuos para calcular la prevalencia de enfermedades reumáticas, se encontró que la prevalencia de AR fue de 1.6% con un IC de (1.48 -1.78).^{2,3}

Criterios diagnósticos

Debido a la similitud en la clínica de la AR en etapas tempranas con otras enfermedades reumatológicas, el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) desarrollaron un nuevo criterio de diagnóstico que permite diferenciar la AR de alguna otra enfermedad. Cabe mencionar que para tener la certeza diagnóstica de AR deben considerarse dos años con la sintomatología ya que, como se mencionó, la similitud en etapas tempranas con otras enfermedades hacen difícil el diagnóstico (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Criterios de clasificación de la AR por la ACR y la EULAR (2011).

Población que debe ser evaluada:	
<ul style="list-style-type: none"> • Que tenga al menos una articulación con sinovitis evaluada clínicamente • Con sinovitis que no esté explicada por alguna otra causa 	
Criterios de clasificación para AR (una puntuación de 6/10 es necesaria para un diagnóstico definitivo de AR)	Puntuación
1.- Articulaciones comprometidas (inflamación y/o sensibilidad)	
<ul style="list-style-type: none"> • Al menos 1 articulación grande • 2 a 10 articulaciones grandes • 1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones grandes) • 2 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones grandes) • > 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
2.- Serología	
<ul style="list-style-type: none"> • FR y APAC negativo • FR o APAC ligeramente positivo • FR o APAC altamente positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 2 • 3
3.- Fase aguda reactiva	
<ul style="list-style-type: none"> • PCR y VSG normales • PCR o VSG anormales 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
4.- Duración de los síntomas	
<ul style="list-style-type: none"> • < 6 meses • ≥ 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1

Clasificación funcional

Existe otra clasificación de la ACR utilizada en los pacientes con AR que permite valorar a los pacientes de acuerdo al estado funcional de la artritis (Tabla 2). Esta clasificación cada vez se utiliza menos debido a que la evaluación es inexacta y puede no reflejar el estado del paciente.⁴

Tabla 2. Clasificación funcional de la AR por la ACR.

Clase I	Completamente capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado, profesionales y pasatiempos)
Clase II	Capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado y profesional) con limitación para llevar a cabo actividades de pasatiempo)
Clase III	Capaz de realizar actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades profesionales y de pasatiempo
Clase IV	Limitación de realizar actividades de cualquier tipo

Capacidad funcional con el Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Se han desarrollado un serie de cuestionarios auto-aplicados para intentar cuantificar la capacidad funcional, siendo el más utilizado desde 1980 el HAQ adaptado por el Arthritis,

Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) para aplicarlo en pacientes con AR. El HAQ es un instrumento que mide el índice de capacidad funcional y valora la discapacidad con 20 preguntas agrupadas en 8 categorías, que abarcan distintas actividades de la vida diaria, cada una se puntúa de 0 a 3 (0: sin discapacidad, 3: imposibilidad total).⁵ La importancia de este parámetro de valoración clínica radica es su asociación con mayor morbilidad y mortalidad y su sensibilidad al cambio a lo largo de la enfermedad.⁶

Actividad de la enfermedad

Para determinar el grado de actividad de la enfermedad se utilizan varios índices de clasificación, el más conocido es el elaborado por la ACR y la EULAR que se basa en la medición de disease activity score (DAS28) que toma en cuenta el recuento de 28 articulaciones donde se obtiene el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, este número se relaciona con el nivel de PCR, donde al final se obtiene un puntaje (Tabla 3).⁴

Tabla 3. Clasificación de la Actividad de la enfermedad medida por DAS28.

Puntaje	Clasificación
<3.2	Actividad baja
3.2 - <5.1	Actividad moderada
> 5.1	Actividad grave

La AR puede afectar cualquier articulación, pero por lo general se encuentran más afectadas las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas, así como las muñecas y rodillas (Figura 1). Las manifestaciones articulares y periarticulares incluyen inflamación y dolor a la palpación, rigidez matutina y el deterioro grave del movimiento.⁴

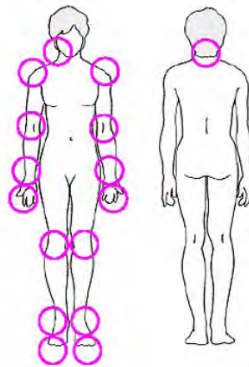


Figura 1. Distribución de las articulaciones afectadas por la AR.

La presentación clínica de la AR es diversa, el hallazgo más frecuente es el comienzo insidioso de dolor con inflamación simétrica de pequeñas articulaciones. En general se presentan síntomas como malestar, fatiga, pérdida de peso y fiebre.⁴

La rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dura al menos 1 hora antes de la mejoría máxima es un signo típico de la AR e indicador de la actividad de la enfermedad.⁴

Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la AR se inician con la localización de los leucocitos en el tejido sinovial, que cuando son activados producen dolor e inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos que inician la inflamación, atraen a otras células inmunológicas al sitio, activan células resistentes y causan producción en exceso de tejido sinovial.⁷

Las células T llegan a las articulaciones a través del endotelio vascular hasta el tejido sinovial; se adhieren al lumen del vaso capilar por medio de moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales. Esto da como resultado la translocación de las

células T hacia el líquido sinovial. Después de que estas células llegan a la sinovia interactúan con los macrófagos tisulares o sinoviocitos, como consecuencia se activan otros linfocitos T y se producen varias citocinas.^{7,8}

Estas alteraciones inmunológicas provocan la producción del factor reumatoide que es una inmunoglobulina (IgM) que forma complejos inmunitarios al ser un anticuerpo contra la IgG. Las concentraciones elevadas del factor reumatoide se asocian con mayor gravedad de la enfermedad lo que resulta en un aumento de la inflamación al depositarse estos complejos en las articulaciones y activarse la vía del complemento.^{7,8}

La migración leucocitaria inicia con la expresión de moléculas de adhesión (L- selectina, CAM-1) en la superficie de los linfocitos. Esta adhesión permite que las células migren por la superficie interna de los capilares provocando que los leucocitos se adhieran cada vez más firmemente. Una vez que esto sucede, los leucocitos se adelgazan y migran hacia las uniones entre las células endoteliales, donde otros ligandos median la diapédesis hacia los tejidos. Los macrófagos utilizan un sistema similar para llegar hasta la membrana sinovial. Las citocinas contribuyen a la extravasación de los linfocitos, al alterar la expresión de las moléculas de adhesión como lo hace la IL1 α y el TNF α .^{7,9}

La membrana sinovial de los pacientes con AR está caracterizada por hiperplasia, aumento de la vascularidad y un infiltrado de células inflamatorias principalmente linfocitos T CD4+ que median las reacciones de hipersensibilidad retardada, ayudan a la producción de anticuerpos y a la diferenciación de los linfocitos B.⁹

Los linfocitos T CD4+ se categorizan en dos tipos de funciones de acuerdo a las citocinas que producen. Los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) producen citocinas pro-inflamatorias como la IL2, el interferón gama y el TNF α , que median las reacciones de

hipersensibilidad. Los linfocitos TH2 producen citocinas como la IL-4, la IL-6 y la IL-10 que se encargan de la diferenciación y activación de los linfocitos B.⁸

La inmunohistopatología de la sinovia al comienzo de la enfermedad presenta una reacción clásica. En el transcurso de la enfermedad los sinoviocitos A producen IL-1 β , TNF α e IL-8, los cuales están ligados a la destrucción del cartílago y otros tejidos relacionados con las articulaciones. La IL-8 es la responsable de atraer a los neutrófilos. La IL6 aumenta la resorción ósea y sus niveles se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva (PCR) un indicador de la enfermedad.⁹

La IL-1 β induce la producción de metaloproteínas que se relacionan con la destrucción del cartílago y junto con el TNF α estimulan a las células mesenquimales, así como los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos; estas liberan metaloproteinasas las cuales son destructoras tisulares, además inhiben la producción de inhibidores de metaloproteinasas por los fibroblastos sinoviales, estas acciones son las que generan el daño en la articulación (Figura 2 y 3).⁶

Una de las consecuencias de la respuesta sistémica derivada de la inflamación del incremento en el gasto energético y el catabolismo de proteínas estructurales por el efecto de las citocinas inflamatorias es la caquexia reumatoide.

La AR se acompaña de una respuesta catabólica condicionando una pérdida de masa magra predominantemente a expensas de músculo esquelético, del tejido visceral y del sistema inmunológico, los cuales actúan como factores que comprometen el curso de la enfermedad, predisponen a mayor limitación funcional y a un incremento de la incidencia de morbilidades asociadas a la desnutrición.¹⁰

El estado nutricional de los pacientes se encuentra comprometido a pesar de una ingesta adecuada de nutrimentos debido al aumento de requerimientos nutricionales por la inflamación crónica, las dificultades físicas, la afectación articular mandibular, el deterioro

de la masticación y la deglución así como las náuseas y pérdida del apetito secundaria a los tratamientos farmacológicos; es por ello que la valoración nutricional juega un papel muy importante en el manejo integral de estos pacientes con el fin de evitar la caquexia reumatoide que podría desencadenar complicaciones.^{11,12}

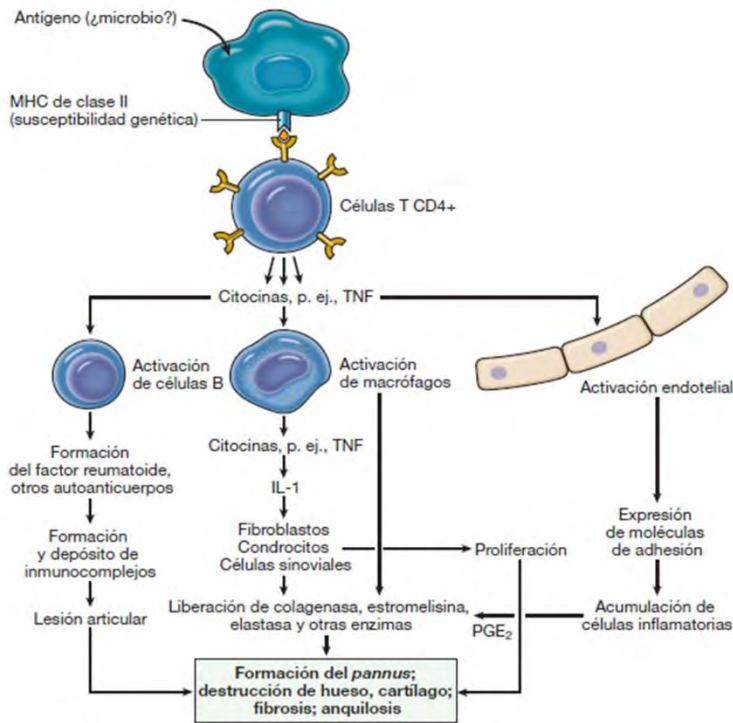


Figura 2. Fisiopatología de la artritis reumatoide.

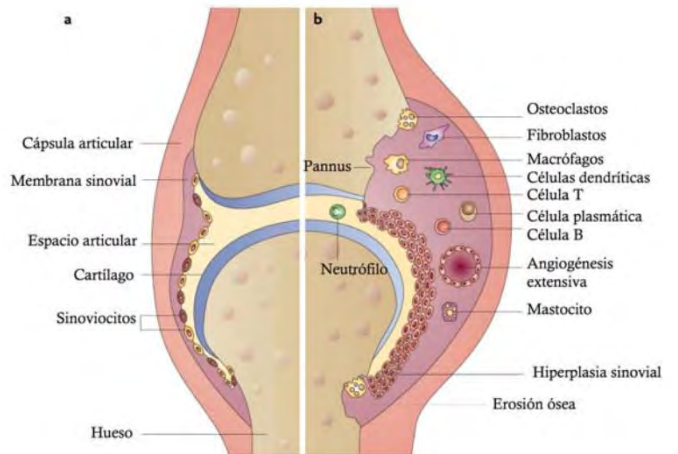


Figura 3. Esquema de una articulación normal (a) y una articulación afectada por la AR (b).

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de AR está enfocado en reducir el dolor y la inflamación, así como alterar el curso de la enfermedad, al disminuir la progresión del daño articular.⁹

Los objetivos del tratamiento son:

- Alivio del dolor
- Disminución de la inflamación
- Conservación de la capacidad funcional
- Resolución del proceso patológico
- Resolución de complicaciones extra articulares

El tratamiento incluye frecuentemente una o varias de las siguientes medidas

- Analgésicos simples para reducir el dolor. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) reducen el dolor y la hipersensibilidad de las articulaciones, la rigidez matutina y la inflamación.
- La aplicación de esteroides disminuye los síntomas de sinoviositis a corto plazo.
- Los fármacos antirreumáticos de acción lenta agentes modificadores de la enfermedad (FARME) como el metrotexate y la sulfasalazina reducen los síntomas de inflamación de la sinoviositis, tales como el número de articulaciones inflamadas y sensibles, también pueden disminuir la progresión del daño articular
- Dosis bajas de corticoides mejoran los síntomas de la inflamación y disminuyen la progresión del daño articular.

Los medicamentos existentes permiten el alivio del dolor y una disminución del grado de inflamación, ninguna de las intervenciones tiene carácter curativo y por lo tanto el tratamiento es una medida paliativa. Los diferentes fármacos utilizados están dirigidos a la supresión del proceso inflamatorio y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.⁸ Los cuales se describen a continuación:

AINE: Son fármacos de acción rápida de uso frecuente en reumatología, no ha sido demostrado que los AINE puedan impedir la aparición de erosiones articulares, retrasen la aparición de osteofitos ni que protejan el cartílago del daño mecánico.¹³

Mecanismo de acción sobre los mediadores de inflamación: La activación de la fosfolipasa A2 genera ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico es metabolizado posteriormente por ciclooxigenasas y lipooxigenasas generando tromboxanos y prostaciclina por un lado y leucotrienos por otro. Los AINE ejercen su efecto, la mayoría de las veces, bloqueando algunas etapas en esas vías metabólicas de modo que disminuye la síntesis de eicosanoides. Algunos AINE inhiben selectivamente a una u otra de las 2 formas que posee la enzima ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2.^{13,14}

La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos de forma constitutiva, pero es variable. La COX-2 en cambio es indetectable en condiciones normales pero su expresión está aumentada en los estados de inflamación o se puede inducir experimentalmente con estímulos mitogénicos. En los fibroblastos la expresión de COX-2 es inducida por factores de crecimiento, ésteres de forbol e IL-1. En los monocitos y macrófagos las endotoxinas estimulan la expresión de COX-2.^{13,14}

Corticoides: Los corticoesteroides son drogas muy potentes. A dosis bajas de 5 a 10 mg de prednisona o equivalente son efectivos en aliviar los síntomas constitucionales de enfermedades del tejido conectivo (fiebre, decaimiento, rigidez, anemia, etc) así como serositis y síntomas músculo-esqueléticos. Inhiben la fosfolipasa A2, con lo cual modulan la liberación de ácido araquidónico, bloqueando la producción de ciclooxigenasa y lipooxigenasa disminuyendo así la síntesis de sustancias proinflamatorias (ICAM-1, ELAM-1, citocinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α).^{13,14}

También participan en la redistribución de los monocitos circulantes hacia otros compartimientos linfoides, alterando la expresión de proteínas de la superficie celular (disminuyen los receptores para Fc y C3, y los antígenos HLA-DR), disminuyen la síntesis de enzimas que agreden al cartílago (colagenasa, estromelina), e inhiben la presentación antigénica por los monocitos. En cuanto a los efectos sobre linfocitos T y B suprimen su crecimiento y diferenciación e inhiben la producción de citocinas.^{13,14}

FARME: Son un grupo de agentes que reducen síntomas y signos de la AR y otras artritis. Estas son drogas antirreumáticas usadas en la terapia de enfermedades articulares inflamatorias con la habilidad prevenir o retardar el daño radiológico.

Antimaláricos (hidroxicloroquina y cloroquina): Han mostrado que penetran la pared celular y estabilizan las membranas lisosomales, además de inhibir el metabolismo de los deoxiribonucleótidos. La hidroxicloroquina produce caída de la IL-1.^{13,14}

Metotrexate: Tiene propiedades antimetabólicas e impide la proliferación de los linfocitos. Inhibe las enzimas dependientes de folatos, de la cual la reductasa dihidrofolato es la más conocida, además de otra enzima intracelular llamada AICAR, que juega un rol central ya que está involucrada en la biosíntesis de purinas. Induce apoptosis en células leucémicas, disminuye la producción de citocinas pro-inflamatorias y suprime la producción de inmunoglobulinas.^{13,14}

Leflunomida: Este medicamento inhibe la dihidroorotato deshidrogenada, una de las enzimas que participa en la biosíntesis de piridinas dentro de la mitocondria. En presencia de leflunomida las células T son incapaces de generar precursores de pirimidinas para su replicación y se limita su expansión clonal, suprime las respuestas inducidas por TNF intracelular y puede inhibir la actividad de los osteoclastos.^{13,14}

Sulfasalazina: Altera la función neutrofílica y de células T asesinas naturales, además, inhibe a la IL-2, disminuye la apoptosis, inhibe la proliferación de fibroblastos, y reduce la formación de metaloproteínas y citocinas.^{13,14}

Azatioprina: Es un análogo de las purinas. En AR reduce el número de linfocitos B y T, la síntesis de inmunoglobulinas y secreción de interleucinas.

Agentes biológicos: Las terapias biológicas son el resultado de la aplicación de la biotecnología para el desarrollo de tratamiento dirigido a moléculas involucradas en el proceso inflamatorio y patogénico de la AR. Actualmente existen varios indicados en el tratamiento de la AR, los más comunes se presentan a continuación.

Infliximab: es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF, el primero utilizado en la AR, que se une a TNF soluble y de membrana, e interfiere con la unión del TNF a su receptor, a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos causa la muerte de células que expresan el TNF.^{13,14}

Etanercept: es un receptor anti-TNF (p75) soluble recombinante, que además de inhibir el TNF puede modular respuestas biológicas, que son inducidas o reguladas por TNF como la expresión de moléculas de adhesión, concentración en el suero de metaloproteínas, concentración en el suero de citocinas.^{13,14}

Adalimumab: Este es anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado que se une a TNF interfiriendo con el receptor y causando lisis celular.

Tratamiento no farmacológico

Intervención nutricional

La intervención nutricional puede ser utilizada como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria tales como la AR.

Se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico.¹⁰

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta.^{15,16}

El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado pro-inflamatorio, compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado menos inflamatorio e incluso anti-inflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada o con una actividad inflamatoria menor.¹⁵

A su vez, la dieta mediterránea, o el consumo de aceite de oliva, se ha recomendado a pacientes con AR por su alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria.¹⁷

La alimentación saludable es fundamental en el manejo de los pacientes con artritis reumatoide. Dentro de los factores que deben ser considerados, deben incluirse:

- **Mantenimiento de un peso corporal saludable:** El incremento de peso y la obesidad son problemas que pueden afectar de varias maneras. El sobrepeso provoca aumento en los marcadores de la inflamación como PCR y VSG; además, incrementan la presión sobre las articulaciones del soporte de peso como codos, rodillas, tobillos. La disminución de peso también puede presentarse en los pacientes después del diagnóstico de AR, en la disminución de peso grave hay pérdida muscular y de tejido

adiposo. Con la pérdida muscular, las actividades diarias se dificultan más, por lo que se tiene que prevenir la disminución acelerada de peso.¹⁶

- **Aporte de antioxidantes en la alimentación:** La inflamación da lugar a radicales libres. Los antioxidantes como las vitaminas C, E, A y el β -caroteno protegen contra los daños ocasionados por los radicales libres.^{18,19}
- **Vitaminas y Minerales.** El calcio es esencial para todos los pacientes con artritis ya que son propensos a desarrollar osteopenia/osteoporosis y aumentan su riesgo de fracturas. La vitamina D también está implicada en mantener el equilibrio del calcio en el cuerpo y los huesos y juega un papel primordial en la absorción del calcio; por otra parte, el ácido fólico es importante ya que el metrotexate puede llevar a la deficiencia del folato por lo que se recomienda su suplementación.¹⁵

Ejercicio

La frecuencia de pacientes con AR que realizan ejercicio físico es menor comparado con la población general. El ejercicio puede mejorar la funcionalidad en los pacientes, disminuir la inflamación crónica, la fatiga, la caquexia reumatoide, y el dolor, además de mejorar la movilidad articular, la capacidad aeróbica, el fortalecimiento de los músculos, la resistencia, la flexibilidad y el bienestar psicológico sin agravar los síntomas o inducir a un mayor daño articular.^{16,17, 18, 19}

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular atribuibles a los factores clásicos como la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad sin embargo, a estos factores se le agrega la inflamación sistémica característica de esta enfermedad por lo que la prescripción de ejercicio se ha recomendado como parte integral del tratamiento de los pacientes con AR.²⁰

Los avances recientes en la terapia han influido en el enfoque del ejercicio en pacientes con AR, debido a un efecto eficaz del dolor que facilita el movimiento y mejora las funciones locomotoras deterioradas.²⁰

Por otra parte, el ejercicio también ha mostrado mejores efectos en la recuperación funcional de las extremidades superiores en comparación con el régimen de biológicos.²⁰

La EULAR propone que el objetivo del tratamiento de la AR debe ser maximizar la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo a través del control de los síntomas, la prevención del daño estructural, la normalización de la función y la participación social. Estos objetivos pueden lograrse incorporando un programa con clases supervisadas en grupo donde se combinan ejercicios que mejoran la capacidad aeróbica y la fuerza muscular (ejercicio dinámico).²¹

Efectos del ejercicio en la inflamación

El ejercicio puede beneficiar a los pacientes con una enfermedad autoinmune por:

- a) La producción de efectos anti-inflamatorios, lo que conduce a mejoras en la capacidad física, discapacidad y los síntomas clínicos (por ejemplo, el dolor, la disfunción muscular, debilidad, fatiga, la atrofia, etc.)²²
- b) La atenuación de los posibles efectos adversos provocados por el tratamiento farmacológico (por ejemplo, la masa ósea baja, baja masa muscular, alteraciones metabólicas, la inmunosupresión, etc.)²²

El ejercicio es un factor exógeno que incide en la modulación de la respuesta inflamatoria que se da en el organismo. A través de diferentes rutas fisiológicas y metabólicas, el ejercicio ejerce una acción sobre diferentes agentes involucrados en la inflamación.²³

Diferentes marcadores inflamatorios plasmáticos varían en función de la práctica o no de ejercicio. En general, se observa que el ejercicio provoca una disminución de la concentración de marcadores proinflamatorios en plasma, y un aumento de marcadores antiinflamatorios en el mismo^{24, 25} (Figura 4).

En un estudio realizado por Gleeson en pacientes con obesidad, se observó el efecto modulador del ejercicio sobre la inflamación en el tejido adiposo mesentérico y retroperitoneal. Se comprobó que el ejercicio mejoraba el índice IL-10/TNF e inducía la reducción de la infiltración de monocitos en ambos tejidos adiposos, mejorando los procesos inflamatorios de los mismos.²⁶

En otro estudio epidemiológico realizado por Mathur en sujetos sanos, se investigó si existía una relación inversa entre ejercicio físico y bajos niveles de marcadores inflamatorios en plasma. Se describió que la inactividad física estaba relacionada con numerosas enfermedades crónicas, muchas de las cuales estaban asociadas con inflamación y estrés oxidativo, también se observó que los sujetos con una actividad física regular y con un índice de masa corporal correcto tenían concentraciones bajas de biomarcadores de inflamación en plasma, incluso en estado de reposo. En ese estudio se comprobó cómo la realización de ejercicio físico en forma regular disminuía la concentración de hasta 6 de 10 marcadores proinflamatorios, IL-6, TNF α , MCP1 (induce la secreción de otras sustancias proinflamatorias como la IL-6) TNF β , GCSF (encargada de la proliferación, diferenciación y supervivencia de los neutrófilos); y F2-isoprostanos (marcador del estrés oxidativo relacionado con los procesos inflamatorios). El estudio reveló como estos seis marcadores de inflamación plasmáticos, reducían su concentración tras la práctica de ejercicio físico.²⁷

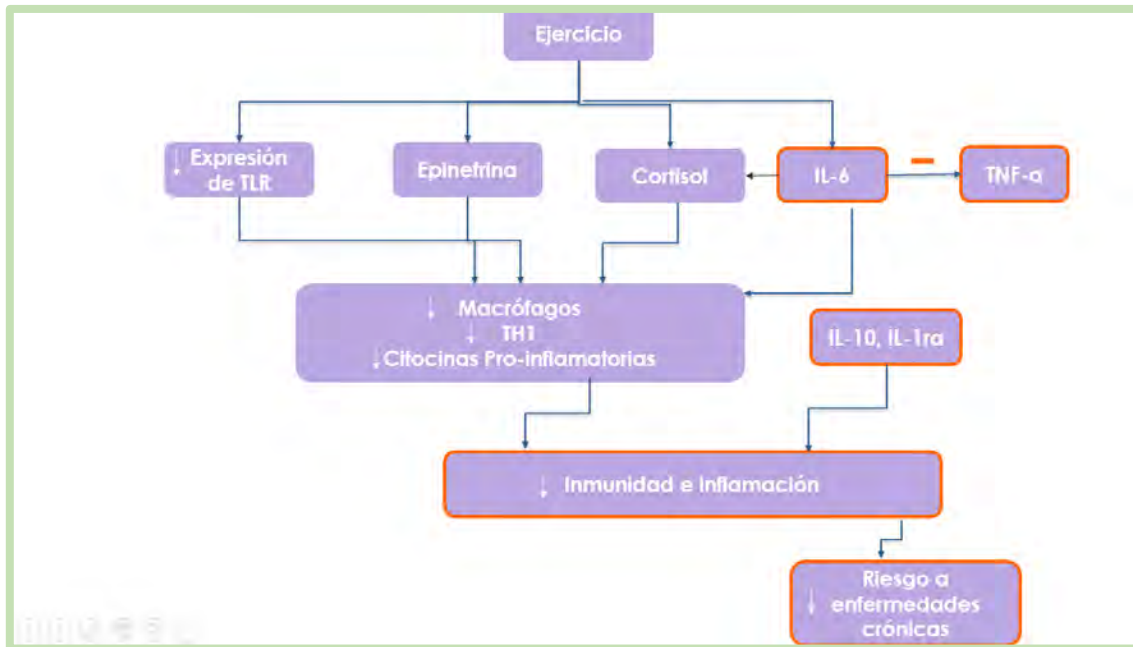


Figura 4 Efecto fisiológico del ejercicio en la inflamación sistémica.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Diversos estudios describen diferentes cambios que han tenido los pacientes con AR demostrando la efectividad del ejercicio, (ver tabla 4). Jong et al.²⁸ evaluaron la eficacia de un programa de ejercicio de alta intensidad (RAPIT) y la terapia física de atención habitual en pacientes con AR, encontrando que los participantes del grupo RAPIT mostraron mayor mejoría en la capacidad funcional en comparación con el grupo de atención habitual ($p < 0.05$) y el daño radiológico de las grandes articulaciones no aumentó en ninguno de los grupos. Por su parte Lemmey et al.²⁹ evaluaron la composición corporal y la función física a pacientes que habían llevado a cabo una terapia de ejercicio de 24 semanas (PEAR-programa de ejercicios alta resistencia vs PEBR-programa de ejercicios de baja resistencia) y observaron que después de 3 años los pacientes que llevaron la PEAR aún tenían un beneficio en su capacidad física (prueba de 1500 metros, PEAR- Basal 9.6 seg, 24 semanas 7.9 seg, 3 años 8.5 seg), comparados con el grupo del PEBR (Basal 8.8 seg, 24 semanas 8.7 seg, 3 años 9 seg) con una $p = 0.03$, en otro estudio Baillet et al.³⁰ incluyeron a 50 pacientes, divididos en 2 grupos, 1) intervención de ejercicio dinámico (DEP) y 2) rehabilitación estándar, se les hicieron mediciones basales 1, 6 y 12 meses, encontrando que el estado funcional medido por HAQ mejoró a lo largo del transcurso de la prueba en el grupo de DEP. Esta mejora fue mayor en el grupo DEP que en el grupo de rehabilitación estándar a 1 mes, pero no a los 6 meses o 12 meses. El grupo DEP mejoró el perfil de salud de Nottingham NHP y la capacidad aeróbica a un mes, pero el progreso no fue estadísticamente significativo a partir de entonces, el grupo DEP también mejoró la actividad de la enfermedad medida por el DAS 28 y el Arthritis Impact Measurement Scales-Short Form (AIMS2-SF), aunque no de forma significativa. Häkkinen et al.³¹ evaluaron a pacientes que habían llevado un programa de ejercicio en casa por dos años (ejercicio de fuerza vs ejercicio por rango de movimiento), la fuerza muscular máxima mantuvo un

incremento mayor en el grupo de ejercicio de fuerza (2 años 59%, 5 años 49%) que en el grupo de rango de movimiento (2 años 31%, 5 años 29%) con una $p=0.001$ así como en una mejora en la rigidez articular matutina (2 años-13 minutos de rigidez, 5 años-22 minutos de rigidez) en el grupo de fuerza comparado con el grupo de rango de movimiento (2 años-24 minutos de rigidez, 5 años-25 minutos de rigidez) con una $p=0.01$, también concluyeron que el entrenamiento de fuerza conduce a aumentos en la fuerza muscular y la función física, además que impone sólo efectos menores sobre la densidad mineral ósea en la columna vertebral y el cuello femoral y que no tiene efectos perjudiciales en la actividad de la enfermedad.

Wadley et al.³² estudió el efecto del ejercicio sobre los marcadores de estrés oxidativo en la AR, después del ejercicio agudo y en período de entrenamiento. Dentro de los resultados de estudio de *ejercicio agudo* se encontró: aumento estadísticamente significativo ($p<0.05$) de carbonilos de proteínas (PC) (18%) y metabolitos del óxido nítrico NOx (27%) ($p<0.05$) después del ejercicio. *Periodo de entrenamiento*: disminución de la 3-nitrotirosina (3-NT) (2.18 ± 1.78 a 1.10 ± 0.93 μM), aumento la capacidad aeróbica (24.45 ± 4.98 a 27.10 ± 4.51 ml/kg/min) y se redujo la actividad de la enfermedad (DAS: 3.47 ± 1.17 a 0.76 ± 2.88) con una $p<0.05$ la inflamación determinada mediante la IL-8 se mantuvo sin cambios en ambos grupos, (Ver tabla 4). Sandstad et al.³³ realizó un estudio en mujeres con AR para evaluar el efecto de un entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) durante 10 semanas. Los resultados que reportaron fueron el aumento del 12.2% en el volumen máximo de oxígeno y el 2.9% de mejora en la recuperación de la frecuencia cardíaca ($p<0.05$); el índice de masa corporal, la grasa corporal y la circunferencia de la cintura disminuyó 1.2, 1.0, y 1.6%, respectivamente ($p<0.05$), mientras que la masa muscular aumentó un 0.6%. Se detectó una tendencia hacia la disminución de la PCR después de intervención ($p=0.08$). No se detectaron cambios en la actividad de la enfermedad o el dolor.

Por último Baslund et al.³⁴ realizó un estudio de entrenamiento progresivo de bicicleta de 8 semanas, se evaluaron a 18 pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada de la enfermedad. El consumo de oxígeno máximo aumentó significativamente, mientras que la frecuencia cardíaca en la segunda etapa ($p=0.04$) y la tasa de esfuerzo percibido disminuyó significativamente en el grupo de entrenamiento en comparación con los controles ($p=0.009$). Los niveles basales de un número de parámetros de inmunidad se midieron antes y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento. La intervención no indujo cambios en las subpoblaciones de células mononucleares ni en la actividad de las células natural killer ni en las concentraciones plasmáticas de IL-1 α , IL-1 β , y la IL-6. (Ver tabla 4).

En estudios realizados en poblaciones sin AR donde se evaluó el efecto del ejercicio en los marcadores de inflamación Thompson D et al.³⁵ realizaron un estudio donde el objetivo fue examinar el efecto y el curso temporal de los cambios en los marcadores de inflamación crónica en respuesta al entrenamiento progresivo, en 41 sujetos sanos realizaron ejercicio durante 24 semanas, donde se encontró que la IL-6 se redujo en -0.4 pg/ml con una p de 0.02 a las 12 semanas de intervención. Por su parte Goldhammer E et al.³⁶ estudió el efecto del entrenamiento aeróbico durante 12 semanas sobre los niveles de la IL-6, IL-1, IFN γ , PCR e IL-10, en 28 pacientes con enfermedad arterial donde la PCR ($p<0.001$), IL-1 ($p=0.014$), IL-6 ($p=0.002$) y el IFN- γ ($p<0.001$) disminuyeron sus concentraciones y un se observó un aumento en la IL-10 ($p=0.008$). Por otra parte, Kadoglu NP et al.³⁷ realizaron un estudio donde se evaluó el efecto del ejercicio aeróbico sobre los marcadores inflamatorios y anti-inflamatorios en 60 pacientes con sobre peso y diabetes mellitus tipo 2. Se evaluaron las concentraciones de IL-10, IL-18 y el TNF α , donde la IL-10 incremento después de la intervención ($p=0.03$), la IL-18 disminuyó sus concentraciones ($p=0.02$) mientras que el TNF α se mantuvo sin cambios.

Tabla 4. Efectos del ejercicio sobre marcadores de inflamación en pacientes con AR.

Autor	N	Población	Tipo de Terapia	Duración	Resultados
Van den Ende et al. ³⁸	64	Pacientes con AR activa	Grupo Experimental: Ejercicio dinámico Grupo Control: Ejercicio conservador	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ VSG (-22% vs -4%), exp vs control • ↓ Dolor (-1.7% vs -1.8%) • ↓ Actividad de la enfermedad, DAS 28 (-1.4% vs -0.7%), exp vs control
Wadley et al. ³²	31	Pacientes con AR	Grupo 1: Ejercicio de alta intensidad Grupo Control: Sin intervención	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↑NOx (27%) • ↑Capacidad aeróbica (24.45 ± 4.98 a 27.10 ± 4.51 ml / kg / min) • ↓ DAS 28 (3.47 ± 1.17 a 2.88) • IL-8 Y PCR SIN CAMBIOS
Baslund et al. ³⁴	18	Pacientes AR Actividad de la enfermedad: Moderada	Grupo Experimental: Entrenamiento en bicicleta Grupo Control: Sin intervención	2 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ VO₂ máx (p=.04) • ↓ Frecuencia cardiaca (p=.002) • ↓ Tasa de esfuerzo (p=.009) • IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6 SIN CAMBIOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la literatura en 2005, la incidencia anual de la AR tuvo una variación entre los 20 y 50 casos por cada 100,000 habitantes en Norteamérica y países europeos del norte, mientras que la prevalencia que se encontró en dichas áreas geográficas tuvo una variación entre el 0.5 y el 1.1%.^{38, 39,40}

Los países europeos del sur mostraron una prevalencia del 0.3 al 0.7%.

En México existen pocos estudios epidemiológicos específicos sobre AR. Un estudio realizado en 2011 en 5 estados del país (Nuevo León, Chihuahua, Sinaloa, Yucatán y la Ciudad de México) encontró una prevalencia de AR del 1.6%; en mujeres la prevalencia fue mayor en comparación con los hombres (2 y 0.8% respetivamente), y dentro de las regiones estudiadas la prevalencia varió de un 0.7% en Nuevo León a un 2.8% en Yucatán.⁴⁰

Por otro lado la AR es una enfermedad incapacitante ya que impacta la funcionalidad de los pacientes debido al dolor agudo de las articulaciones, la reducción de la fuerza muscular y el deterioro de la función física.⁴¹

A pesar de que el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad ha mejorado con los distintos tratamientos farmacológicos, la enfermedad sigue teniendo un daño progresivo a largo plazo en las articulaciones, la pérdida de fuerza de hasta un 70% es un hallazgo frecuente en estos pacientes lo que provoca incapacidad funcional y una disminución en la calidad de vida donde también otros factores indirectos como depresión, socioeconómicos y comorbilidades, tienen impacto en las esferas familiares, afectivas y laborales.

Una característica importante de esta enfermedad es la inflamación crónica con elevación de citocinas e interleucinas pro-inflamatorias incluso en las fases inactivas de la enfermedad comparados con sujetos normales.

Los niveles circulantes de citocinas pro-inflamatorias reflejan la actividad de la enfermedad y el nivel de inflamación presente que también desempeña un papel importante en los

efectos sistémicos de la enfermedad como las complicaciones vasculares y la caquexia reumatoide.

Por todo lo anterior es necesario determinar si el ejercicio físico puede ser un tratamiento coadyuvante al farmacológico que favorezca la disminución de la inflamación en estos pacientes.

JUSTIFICACION

La AR se asocia con mayor morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. La inactividad física es una característica importante y reversible de los pacientes con AR. Los estudios revisados en la literatura sobre la implementación de programas de ejercicio en estos pacientes han demostrado que tiene beneficios en la mejora de la salud cardiovascular, aumento de la masa muscular, disminución de la adiposidad, mejora de la fuerza y el funcionamiento físico, sin aumento de la actividad de la enfermedad o daño articular. El efecto antiinflamatorio del ejercicio provoca la atenuación y/o modulación de la respuesta inflamatoria, aumentando las concentraciones de citocinas anti-inflamatorias y reduciendo las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias las cuales se relacionan con la gravedad de la enfermedad.

A pesar de que existen estudios donde el ejercicio mejora la fatiga, la fuerza, el dolor, la caquexia reumatoide y la movilidad articular a través de la disminución de citocinas inflamatorias, estos ha sido escasos, con muestras pequeñas de pacientes, por periodos cortos y sin realizar sesiones de grupo, además de que sólo se han medido pocos marcadores de citocinas pro-inflamatorias y no incluyen citocinas anti-inflamatorias.

Por todo lo anterior se propone realizar este estudio incluyendo un mayor número de marcadores inflamatorios, en una muestra más grande.

El conocimiento de los cambios en los marcadores inflamatorios después de realizar ejercicio de forma grupal y a largo plazo podrá ayudar a identificar los efectos del ejercicio en pacientes con AR y la utilización del ejercicio para equilibrar estados inflamatorios podría estimarse de forma directa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación es la siguiente; ¿Qué efecto tendrá la implementación de un programa de ejercicio dinámico impartido en sesiones grupales durante 3 meses sobre las concentraciones de marcadores anti-inflamatorios y pro-inflamatorios en mujeres con artritis reumatoide en comparación con el grupo control?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar el efecto de un programa de ejercicio dinámico en sesiones grupales durante 3 meses sobre las concentraciones de los marcadores inflamatorios en mujeres con artritis reumatoide.

Objetivos específicos

- Evaluar los cambios en las concentraciones de marcadores pro-inflamatorios IL-1 α , IL-6, IL-17, TNF α , IFN γ , MCP1 después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico durante 3 meses.
- Evaluar los cambios en las concentraciones de marcadores anti- inflamatorios IL-1R α , IL-10, después de la implementación un programa de ejercicio dinámico durante 3 meses.
- Determinar si estos cambios son diferentes en comparación con el grupo control.

HIPÓTESIS

Los pacientes con AR sometidos a una terapia de ejercicio dinámico grupal durante 3 meses disminuirán las concentraciones de marcadores pro-inflamatorios en comparación con el grupo control.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Ensayo clínico, aleatorizado

Tipo de muestreo

Aleatorio simple por medio de la página www.randomizer.org con bloques de 1:1

Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de AR que asistieron a la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Tamaño de muestra

Comparación de dos proporciones

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{2 [39.5 \times 60.5]} + Z_{\beta} \sqrt{[(50 \times 67) + (86 \times 54)]}]^2}{(13)^2} = 25 + 20\% \text{ (perdidas)} = 31 \text{ pacientes por grupo}$$

n = Tamaño de la muestra

Z_{α} = Valor z correspondiente al error alfa = 1.96

Z_{β} = Valor z correspondiente al error beta = 0.842

P_1 = Valor de la proporción esperada en el grupo de referencia "control" = 50%*

P_2 = Valor de la proporción esperada en el grupo de estudio "experimental" = 86%*

P = Promedio de P_1 y P_2 = 39.5

$P_2 - P_1$ = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar = 36%

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Mujeres de 18 a 70 años
- Pacientes con AR confirmada de más de 2 años de evolución.
- Clasificación funcional I – II.

- Que acepten voluntariamente la firma del consentimiento informado previo a incluirse en el estudio
- Residentes de la Ciudad de México y Estado de México.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que participen en otras investigaciones.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, cáncer, VIH, insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con imposibilidad de realizar ejercicios físicos.
- Pacientes que realicen un plan de ejercicio estructurado (rehabilitación) al momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes con lupus eritematoso generalizado, artritis psoriásica, gota, fibromialgia, esclerodermia, Síndrome de Sjögren u alguna otra patología autoinmune en sobre posición.
- Pacientes con artroplastia total o parcial.
- Pacientes que estén tomando algún suplemento dietético al momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes que estén en tratamiento con medicamentos de tipo biológico.

PROCEDIMIENTO

Se reclutaron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección de forma consecutiva y que firmaron de forma voluntaria una carta de consentimiento informado. El

reumatólogo fue el que determinó la clase funcional del paciente y el tratamiento farmacológico de cada uno de ellos.

Posteriormente los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos:

Grupo ejercicio: El cual llevó un programa de ejercicios dinámicos que fue impartido en sesiones grupales (ver tabla 5).

Grupo control: Recomendaciones del fisioterapeuta en cuanto a la aplicación de agentes físicos, higiene articular y del tipo actividad física que pueden realizar de acuerdo a la valoración del fisioterapeuta.

El médico permaneció ciego al grupo asignado.

A todos los pacientes se les realizó una entrevista inicial para obtener los datos personales, síntomas relacionados con la AR, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad, comorbilidades asociadas, tratamiento farmacológico, medidas antropométricas, impedancia bioeléctrica, recordatorio de 24 hrs y actividad de la enfermedad.

Se programaron dos visitas dentro de las cuáles se realizó la toma de muestra sanguínea para la medición de los marcadores inflamatorios.

La duración de la intervención por cada paciente fue de 12 semanas, realizando mediciones en la primera visita y a la semana 12 para observar los cambios que ocurran después del ejercicio realizado.

Con relación a la adherencia, se tomó como buen apego si los pacientes asistieron al menos al 80% de las visitas programadas al departamento de fisioterapia.

Intervención

Ambos grupos recibieron tratamiento farmacológico convencional de acuerdo a las guías de la ACR del 2015.

Grupo ejercicio

El programa de ejercicio que se implementó está basado en el programa “RAPIT”^{41,42} (ver tabla 5), este fue aplicado y supervisado por el fisioterapeuta a cargo. Se realizaron 24 sesiones por paciente. Las sesiones fueron impartidas dos veces por semana con un tiempo de duración de 90 min por sesión, en el gimnasio de mecanoterapia dentro del área de fisioterapia del Departamento de Reumatología e Inmunología del INCMNSZ.

Previo y posteriormente a cada sesión de ejercicio se preguntó de manera verbal a cada una de las pacientes si percibía dolor o algún tipo de molestia a nivel articular o general. Si las pacientes referían dolor arriba de 6/10 medido por escala visual análoga (EVA) en alguna articulación se procedía a realizar una evaluación por parte del fisioterapeuta y posteriormente a la aplicación de algún agente físico (electroterapia, termoterapia, crioterapia) dependiendo de la situación articular en la que se encontrara la paciente. A su vez se realiza toma de signos vitales antes y después de la sesión de ejercicio a aquellas pacientes con diagnósticos de patología concomitantes asociadas como la hipertensión.

El programa de ejercicio estuvo conformado por 3 fases; una fase de calentamiento con duración de 15 min, fase de trabajo de 60 minutos y una fase de enfriamiento o recuperación de 15 minutos. La fase de calentamiento se conformó por un calentamiento dinámico general, este consistió en una fase de activación donde se comenzó con movimientos suaves a tolerancia y en rangos cortos de todas las articulaciones en general, una fase de movilidad articular donde se intentaba completar la mayor cantidad de arco de movimiento sin causar molestia significativa tomando siempre en consideración la situación

articular de cada paciente, se continuaba con una fase de ajuste al medio donde se realizaron movimientos semejantes a los que se realizaban durante la fase de trabajo finalizando en una fase de puesta a punto donde se aumentaba la intensidad del trabajo a tolerancia de cada paciente.

La fase de trabajo con una duración de 60 minutos se dividió en 3 estaciones de 20 minutos de duración por cada una. En la primera estación realizaba trabajo en banda sin fin (Treadmill) marca LANDICE® modelo L8, bicicleta estacionaria o cicloergómetro para miembro inferior marca BH® modelo H675 Hydra Program. En esta primera estación la carga de trabajo se estableció por medio de 2 indicadores: la frecuencia cardiaca durante el trabajo en equipo y la calificación del esfuerzo percibido (0-10). Durante el entrenamiento, la frecuencia cardiaca se mantenía entre 70-85% de Fcmax prevista y la calificación de esfuerzo percibido entre 4-5. La frecuencia cardiaca se observó y controló mediante un oxímetro de pulso marca HERGOM® modelo MD-300. La segunda estación se conformó por circuitos de ejercicio funcional, donde se trabajaron ejercicios de movilidad articular dirigida, ejercicios de fuerza muscular, resistencia y destrezas enfocados en actividades de la vida diaria. La prescripción del ejercicio dependió de la situación de las pacientes al momento de la intervención, por circuito se solicitaban de 8 a 15 repeticiones por ejercicios o 90 segundos de trabajo con 30-60 segundos de reposo entre cada ejercicio. La tercera estación consistió en realizar un juego dinámico o series de ejercicio que involucraran gestos o movimientos de algún deporte en particular.

La fase de enfriamiento estuvo compuesta por estiramientos estáticos activos para cada segmento trabajado durante la sesión establecida. Los estiramientos fueron realizados suavemente sin generar molestia al paciente. Cada estiramiento fue sostenido entre 15 y 20 segundos.

Tabla 5. Programa de ejercicio dinámico.

Programa de Ejercicio tipo RAPIT				
Calentamiento 10 min	Ejercicio aeróbico 20 min	Circuitos 20 min	Juego o algún deporte. 20 min	Enfriamiento o 10 min
-Calentamiento dinámico general. Fase de activación Fase de movilidad articular Fase de ajuste al medio. Fase de puesta a punto.	-Bicicleta estacionaria / treadmill A 70-85% fcmáx.	- 8-10 ejercicios donde se trabaje movilidad articular a tolerancia con aplicación de componentes de fuerza muscular, resistencia, destreza y actividades de la vida diaria. 8-15 reps por ejercicio 90 seg de trabajo y 30-60 seg de reposo. * Ejercicio a tolerancia de los pacientes.	-Dependiendo de los asistentes a la sesión. - variantes de gestos deportivos basados en basquetbol, futbol, voleibol.	Estiramientos - Estáticos activos de los segmentos trabajados.

El programa de ejercicio dinámico grupal fue de 5 a 20 pacientes en cada sesión la intervención estuvo sujeta a modificaciones dentro de los parámetros establecidos dependiendo del número de asistentes, el espacio disponible al momento de la aplicación y de la situación de actividad de la AR en las pacientes asistentes.

Grupo control

A los pacientes aleatorizados en el grupo “control” se les indicó en caso de dolor e inflamación la aplicación de agentes físicos ya sea termoterapia como la aplicación de compresas de gel o baños de contraste, o la crioterapia como la aplicación de hielo directo dependiendo de la situación de la articulación, también se les brindó asesoría sobre higiene articular que consistió en recomendaciones de cómo realizar actividades de la vida diaria sin comprometer la situación de la articulación, se brindó las sugerencias del tipo de actividad física y deporte que pudieran realizar de manera diaria dependiendo de la situación articular como el uso de bicicleta estacionaria, natación, caminata, ejercicio de resistencia sin peso o poco peso, evitando las actividades de alto impacto o de contacto.

Evaluación clínica

Antropometría

Se pesó a los pacientes con una báscula calibrada, marca SECA®, con capacidad máxima de 200 kg y precisión de ± 100 gramos se le pidió a los pacientes que se retiraran todo el peso extra que pudieran traer consigo para evitar sesgo al momento de pesarlos, se colocaron en medio de la báscula, rectos, con la vista al frente y con los brazos a los lados al igual que los pies aproximadamente a la altura de los hombros, la estatura se midió con un estadímetro de pared marca SECA® modelo 220 con capacidad de 230 cm y una precisión de ± 1 mm, los pacientes se colocaron debajo del estadímetro rectos con la mirada al frente pero esta vez con los brazos pegados a los lados y la piernas juntas.

El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo con dividiendo el peso del paciente al momento de la visita entre la estatura en metros al cuadrado.

Fuerza muscular

Para la medición de la fuerza muscular se utilizó un dinamómetro de mano de la marca Takei® con un rango de medición de 0 a 100 kg, se tomaron 3 mediciones consecutivas con la mano dominante y se obtuvo el promedio de las tres mediciones

Composición corporal

Se midió mediante el método de impedancia bioeléctrica multifrecuencia con un aparato Bodystat, se les pidió a las pacientes que se despojaron de todos los materiales de metal para que estos no interfirieran con las frecuencias eléctricas que produce el aparato, para la toma de ésta se les pidió que se recostaran boca arriba y posteriormente se les colocaron cuatro electrodos, dos en la mano y dos en el pie, (ambos del lado derecho) para tomar la

lectura de las mediciones. Los resultados que se obtuvieron la resistencia y la reactancia para cada uno de los pacientes.

Dieta

La evaluación dietética se realizó por medio de recordatorios de 24 horas, los cuales se llevaron a cabo en la visita inicial que tuvo el paciente durante el estudio. Dichos recordatorios se analizaron por medio del programa Food Processor® versión 7 y se obtuvieron la cantidad de kilocalorías, macronutrientes específicos.

Evaluación Reumatológica

Se llevó a cabo por el reumatólogo, el cual interrogó al paciente acerca de su tratamiento médico actual (tipo de medicamento y dosis) y preguntó en cada visita si ha existido cambios en las dosis de alguno de ellos para mantener el control durante el estudio así mismo realizó una exploración reumatológica completa, recabó información del tiempo de evolución de la enfermedad y evaluó la actividad de la enfermedad medida por DAS28.

Determinación de los marcadores de inflamación

Se realizó la cuantificación de IL-1 α , IL-17, IL-6, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-1R α , IL-10 mediante el equipo de *Human cytokine* (Millipore) por medio de la técnica Luminex®.

1. Se adicionaron 25 μ L de amortiguador de ensayo (Millipore) en una placa de 96 pozos con fondo de filtro previamente bloqueada con 200 μ L de amortiguador de ensayo.
2. Posteriormente se adicionaron 25 μ L del suero de los pacientes y 25 μ L de la mezcla de perlas para cada citocinas y se incubaron toda la noche a 4°C en agitación.

3. Al día siguiente, se realizaron dos lavados con 200µL por pozo de amortiguador de lavado (Millipore), la solución de lavado se removió por vacío y el remanente de la solución se eliminó mediante un papel absorbente.
4. Después, se adicionó 25µL de anticuerpo de detección (Millipore) y se incubaron durante 1h a temperatura ambiente en agitación.
5. Posteriormente, se adicionaron 25µL de estreptavidina-ficoeritrina (Millipore) y se incubó en oscuridad durante 30min a temperatura ambiente en agitación.
6. Se realizaron dos lavados con amortiguador de lavado y se adicionaron 100µL de *Sheath Fluid* (Millipore), la placa se incubó por 5 min en agitación.
7. Se leyó la placa en el equipo de Bio-plex 200, con el programa *bio-plex manager 6.1*.
8. Se determinó la concentración de citocinas mediante la evaluación de las intensidades medias de fluorescencia en una curva de calibración, utilizando una medición de 5 parámetros de acuerdo a la siguiente formula: $y = (A + B) / (1 + (x/C)^D)^F$. Donde A, B, C, D, F son constantes dadas por el equipo.

CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Antecedentes				
Edad	Cantidad de años que una persona ha vivido desde su nacimiento	Fecha actual-Fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Comorbilidades	La presencia de enfermedades coexistentes con referencia a un diagnóstico inicial Término MeSH "Comorbidity, 1990").	Cuestionario directo y expediente clínico	Cualitativa nominal	Si/No
Antropométricas				
Peso	Cantidad de masa, volumen o peso de un individuo expresado en libras o kilogramos. (Término MeSH "Body Weight").	Antropometría	Cuantitativa continua	Kg
Estatura	Distancia desde la planta del pie hasta la coronilla con el cuerpo totalmente extendido sobre una superficie plana (Término MeSH "Body Height").	Antropometría	Cuantitativa continua	m
Tratamiento farmacológico	Uso de fármacos para tratar una enfermedad o sus síntomas (Término MeSH "Pharmacotherapy")	Glucocorticoides, FARME, AINE	Cualitativa nominal	Si/no
Clínicas				
Clasificación funcional	Escala de clasificación funcional de la AR por el Colegio Americano de Reumatología (Functional class RA, 1991)	Basada en la capacidad de realizar actividades laborales, de autocuidado y pasatiempos	Cualitativa ordinal	1-Sin limitación de realizar actividades 2-Limitación de realizar actividades de pasatiempo 3-Limitación de realizar actividades laborales y pasatiempos 4-Limitación de realizar actividades de cualquier tipo

Dolor Articular	Término referido como "Artralgia" (Término MeSH "Arthralgia", 1995)	Escala Visual Análoga	Cuantitativa Discreta	Sin dolor a Mucho dolor (0 a 10 cm)
Fatiga	El estado de cansancio después de un período de esfuerzo, mental o físico, que se caracteriza por una menor capacidad de trabajo y una menor eficiencia para responder a los estímulos (Término MeSH "Fatigue")	Pregunta directa	Cualitativa nominal	Si/No
Actividad de la enfermedad	Herramienta sistemática para ayudar a detectar cambios en la AR	DAS 28	Cuantitativa continua	
Composición corporal				
Composición corporal en pacientes AR	Estudio del cuerpo humano mediante medidas y evaluaciones de su tamaño, forma, proporcionalidad, composición, maduración biológica y funciones corporales.	Se evaluará de acuerdo a la resistencia y reactancia. (R/HXc/H) (Castillo, 2009).	Cuantitativa continua	
Fuerza Muscular	Cantidad de fuerza generada por la contracción muscular (Término MeSH "Muscle Strength", 2007).	Dinamometría (Castillo, 2009).	Cuantitativa Continua	Kg
IMC	Indicador de la densidad corporal determinada por la relación entre peso y la altura corporal (Término MeSH "Body Mass Index", 1968).	Por medio de la siguiente fórmula: Peso (Kg) / Estatura (m) ²	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Evaluación dietética				
Kcal	Cantidad total de energía consumida al día (Término MeSH "Energy Intake", 1997).	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Discreta	Kcal
Proteínas	Proteínas y/o aminoácidos obtenidos de los alimentos. (Término MeSH "Dietary Protein")	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g

Hidratos de carbono	Carbohidratos presentes en los alimentos que contienen almidones, azúcares y otras fibras dietéticas digeribles (Término MeSH "Dietary Carbohydrate, 1964").	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Lípidos	Grasa presente en los alimentos, especialmente en productos de origen animal (Término MeSH "Dietary Lipids").	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de Omega-3	Omega-3 consumido en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de Omega-6	Omega-6 consumido en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de grasas saturadas	Grasas saturadas consumidas en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Intervención	Programa de ejercicios dinámicos que será impartido en sesiones grupales por un fisioterapeuta	Grupo de ejercicio en el cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente	Cualitativa nominal	Si/no
Apego a ejercicio	Presencia en la terapia de ejercicio grupal	Asistencia de al menos 75%	Cualitativa nominal	Si/no
Marcadores de inflamación	Proteínas de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones complejas entre células de linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas.	Citocinas pro-inflamatorias IL1 α , IL6, IL17, IFN γ , TNF α , MCP1 en suero Citocinas anti- inflamatorias IL1 α , IL10 en suero	Cuantitativa continua	Pg/ml

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos que se obtuvieron se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel 2010 y se analizaron con el programa estadístico SPSS 21. Para las variables continuas los resultados se presentaron en promedios \pm desviación estándar cuando las variables se distribuyeran de forma normal o en medianas y percentiles en caso contrario y como frecuencia y en porcentajes cuando sean categóricas. Para la comparación basal entre los grupos de estudio se utilizó una T de Student para muestras independientes (variables con distribución normal) ó una U de Mann-Withney (variables sin distribución normal) en el caso de las variables continuas y χ^2 en el caso de las variables categóricas. Para la comparación entre los grupos después de la intervención se obtuvieron porcentajes de cambio. Y se compararon con U de Mann-Withney se consideró un $p < 0.05$ como estadísticamente significativa

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue sometido a evaluación y fue aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (**Número de Registro: IRE-1387- 1418-1**).

Asimismo se solicitó la firma del consentimiento informado (anexos) a cada uno de los participantes del estudio explicando en dicho documento las pruebas y procedimientos a realizar.

El consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Se explica también que mediante asignación aleatoria se podrá incluir al grupo control o grupo de intervención con una duración total del estudio de 3 meses dividido en 2 visitas; así mismo se explican los posibles riesgos e inconvenientes del ejercicio y beneficios potenciales del mismo.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 60 pacientes al inicio, al finalizar la intervención se obtuvieron datos de 43 pacientes, 23 en el grupo de ejercicio y 20 en el grupo control. (Figura 5).

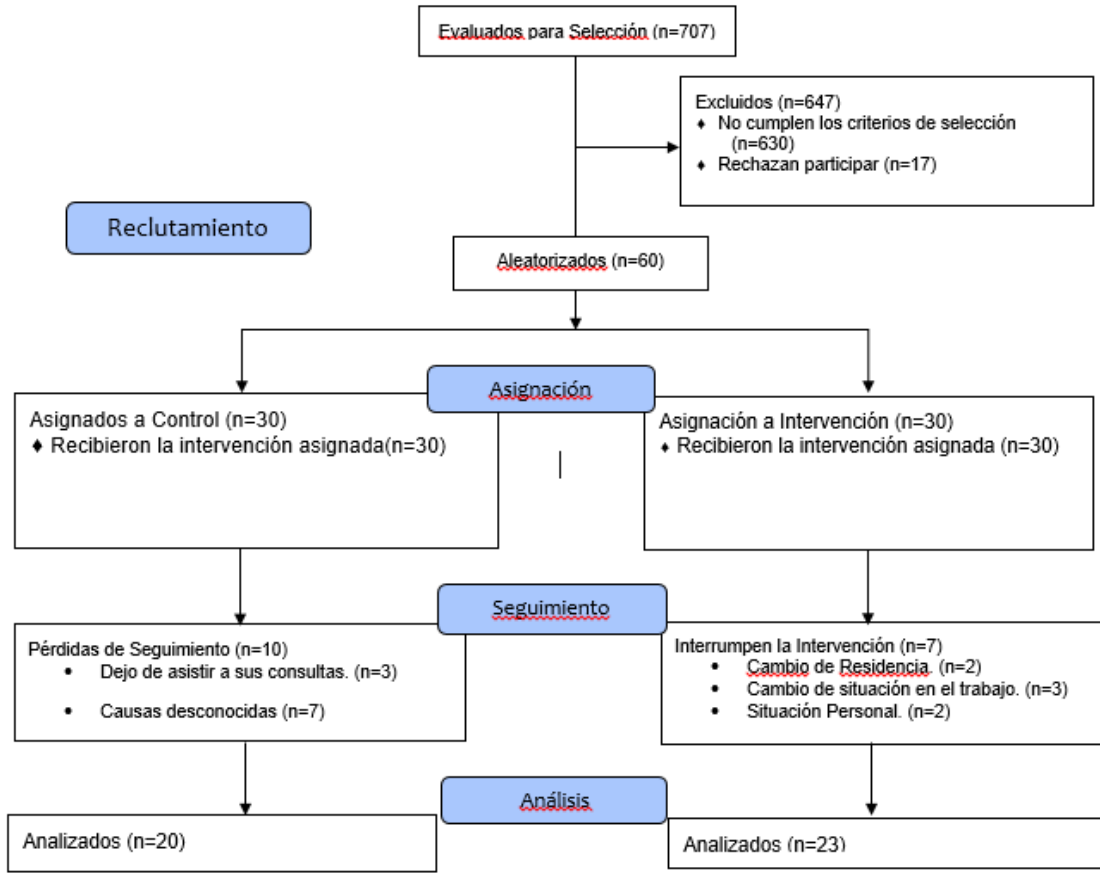


Figura 5. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

En la tabla 6 se observan las características basales de la muestra de ambos grupos, la media de edad del grupo control fue menor que en el grupo control (48.1 vs 50.5) sin ser estadísticamente significativa ($p=0.40$), el grupo de ejercicio presentó mayor tiempo de evolución, dolor y de concentraciones sanguíneas de PCR, sin que estas diferencias fuera significativas. Al inicio del estudio el grupo control presentaba una fuerza de mano de $14.1 \pm 6.8\text{kg}$.

Tabla 6. Características clínicas basales de la población estudiada.

Variable	Grupo de ejercicio n=30	Grupo control n= 30	p
Edad (años)	50.5 ± 9.1	48.1 ± 10.6	0.40
Tiempo de evolución (años)	15 (3-20)	9 (5-18)	0.42
Dolor (EVA)	6.5 (4 – 8)	5 (4 – 8)	0.49
Fatiga n (%)	16 (53.3)	21 (67)	0.25
Fuerza de mano (Kg)	13.2 ± 4.5	14.1 ± 6.8	0.52
Actividad de la enfermedad DAS28 (puntuación)	2.4 ± 1.1	2.9 ± 0.9	0.22
Cuestionario HAQ (puntuación)	0.853 ± 0.67	0.945 ± 0.63	0.58
Comorbilidades n (%)			
Diabetes	2 (6.3)	2 (6.3)	0.94
HTA	1 (3.3)	5 (16.6)	0.19
Dislipidemias	7 (23.3)	4 (13.4)	0.28
PCR (mg/dL)	0.6 (0.2 – 1.3)	0.3 (0.2- 0.7)	0.25
VSG (mm/hr)	10.5 (5.0 – 16.0)	11.0 (6.8 – 18)	0.50
Colesterol (mg/dL)	182.8 ± 33.64	172.2 ± 33.3	0.38
Triglicéridos (mg/dL)	134.1 ± 47.1	137.8 ± 41.9	0.85
HDL (mg/dL)	54.5 ± 14.8	50.7 ± 9.7	0.39
LDL (mg/dL)	110.2 ± 28.5	105.8 ± 35.0	0.70
Medicamentos			
Metotrexate n (%)	20 (74.1)	23 (76.7)	0.82
Sulfasalazina n (%)	4 (14.8)	8 (26.7)	0.27
Leflunomida n (%)	7 (25.9)	8 (26.7)	0.94
Antimaláricos n (%)	11 (42.3)	15 (50.0)	0.56
Glucocorticoides n (%)	9 (34.6)	7 (23.3)	0.35

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, mediana y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje.

El 16.6% de los pacientes del grupo control tenían HTA, la mediana de la VSG fue similar en ambos grupos 11.0 mm/hr. en el grupo control y 10.5 mm/hr. en el grupo de ejercicio ($p=0.50$). El 76.7% de los pacientes del grupo control tomaban metotrexate mientras que el 34% de los pacientes en el grupos de ejercicio tomaban glucocorticoides. El 55.6 % de los pacientes del grupo de ejercicio se encontraron en clase funcional I y el resto con clase II,

mientras que en el grupo control el 77.3% se encontraba con clase funcional I. Cabe mencionar que las características basales de la población estudiada no presentaron diferencias estadísticamente significativas

Tabla 7. Características basales de la composición corporal y dietéticas.

Variable	Grupo ejercicio n=30	Grupo control n= 30	p
Peso (Kg)	59.7 (9.4 – 66.5)	61.4 (56.5 – 67.9)	0.13
IMC Kg/m ²	25.8 ± 3.3	26.8 ± 4.1	0.32
Resistencia sobre estatura (ohms/m)	385.8 ± 83.3	393.2 ± 61.4	0.69
Reactancia sobre estatura (ohms/m)	37.4 ± 7.3	35.3 ± 8.0	0.35
Consumo energético (Kcal)	1393 (1153 – 1693)	1357 (1143 – 1482)	0.42
Hidratos de carbono (% de las Kcal)	53.8 ± 10.5	56.0 ± 9.9	0.56
Lípidos (% de las Kcal)	28.5 ± 7.8	27.3 ± 7.4	0.46
Proteínas (% de las Kcal)	19.6 ± 5.6	18.5 ± 5.9	0.49
Omega 3 (g)	0.74 (0.5 – 1.6)	0.77 (0.4 – 1.5)	0.66
Omega 6 (g)	6.7 (4.5 – 10.0)	6.3 (4.8 – 8.8)	0.85
Grasas saturadas (g)	11.58 ± 5.5	10.1 ± 4.3	0.23

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, mediana y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje.

En la tabla 7 se muestran las variables de composición corporal y el consumo dietético al inicio del estudio, se observa que la mediana del peso en el grupo de ejercicio fue menor que en el grupo control (59.7 vs 61.4 Kg), la media de IMC fue de 26.8 ± 4.1 en el grupo control, mientras que en el grupo de ejercicio fue de 25.8 ± 26.8. En cuanto a la reactancia el grupo de ejercicio tuvo una media de 37.4 ohms/m y el grupo control de 35.3 ohms/m, sin que ninguna de estas diferencias sea estadísticamente significativa.

De acuerdo con el consumo dietético se observa que el grupo de ejercicio presentó mayor consumo energético al inicio del estudio 1392.6 kcal de las cuales el 53.8% provenía de hidratos de carbono, 28.5% de lípidos y 19.6% de proteínas. El consumo de omega 3 y 6

fue similar en ambos grupos al inicio de estudio, el consumo de grasas saturadas fue mayor en el grupo de ejercicio (11.58 vs 10.1g) sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas.

En la figura 7 se muestra el porcentaje de pacientes a los que se les quitó la fatiga. En el grupo de ejercicio fue de 13.3% mientras que en el grupo control fue de solo 7% ($p=0.20$).

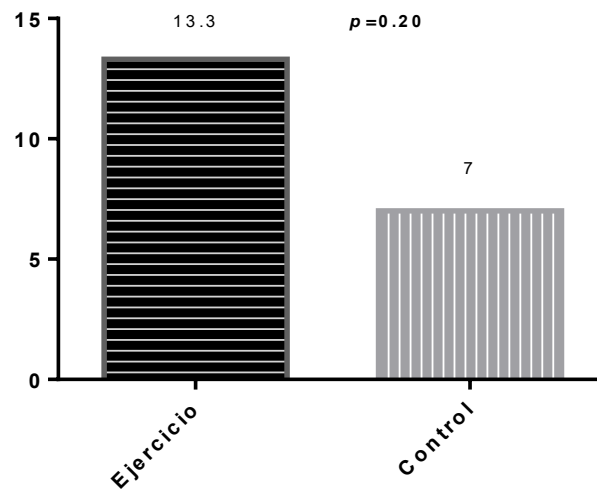


Figura 6. Porcentajes de pacientes que se les quitó la fatiga al final del estudio.

En la tabla 8 se muestran los cambios de las variables, clínicas, antropométricas y dietéticas al final del estudio, se puede observar que ambos grupos disminuyeron peso de manera similar después de la intervención, La escala de dolor disminuyó 30% en el grupo de ejercicio mientras que para el grupo control se mantuvo sin cambios ($p=0.11$), la fuerza de mano en el grupo control disminuyó un 4.5% y en el grupo de ejercicio se mantuvo sin cambios ($p=0.18$), la puntuación del cuestionario HAQ en el grupo de ejercicio disminuyó 33.3% mientras que en el grupo control se mantuvo sin cambios con una $p<0.05$

Tabla 8. Porcentaje de cambio a los 3 meses de intervención de variables, clínicas, antropométricas y dietéticas.

Variable	Grupo ejercicio n=23	Grupo control n= 20	p
Peso (Kg)	-1.1 (-0.4 – 1.6)	-1.1 (-0.9 – 1.5)	0.92
Dolor (EVA)	-30 (-62.5 – 16)	0 (-25 – 25)	0.11
Fuerza de mano (Kg)	0 (-14.2 – 10)	-4.5 (-30 – 9.1)	0.18
Cuestionario HAQ	-33.3 (-64.3 – 0)	0 (-33.3 – 9.0)	0.04
VSG (mm/hr)	-38(-72.4 - 25)	0 (-55.5 – 66)	0.26
Consumo energético (Kcal)	11.8 (-22.4 – 38.4)	13.1 (-15.2 – 39.0)	0.66
Hidratos de carbono (%)	-4.3 (-22 – 16.2)	1.9 (-17.8 – 17.6)	0.95
Lípidos (%)	2.8 (-4.2 – 31.4)	1.2 (-9.6 – 32.0)	0.52
Proteínas (%)	6.4 (-23.2 – 43.2)	-1.9 (-31.0 – 25.0)	0.43
Omega 3 (g)	40.1 (-18.2 – 215.9)	76.9 (-38.0 – 153.6)	0.95
Omega 6 (g)	10.3 (-35.9 – 103.3)	50.3 (-4.7 – 111.6)	0.14
Grasas saturadas (g)	3.7 (-21.7 – 29.3)	2.4 (-26.4 – 66.5)	0.97

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, mediana y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje.

La VSG disminuyó 38% en el grupo de ejercicio y el grupo control se mantuvo sin cambios ($p=0.26$). El consumo de hidratos de carbono disminuyó en el grupo de ejercicio un 4.3% mientras que el grupo control aumentó un 1.9%, en el consumo de proteínas el grupo de ejercicio aumentó 6.4% su consumo mientras que el grupo control lo disminuyó un 1.9%, en relación al consumo de omega 3 ambos grupos aumentaron su ingesta 40.1% en el grupo de ejercicio y 76.9% en el grupo control ($p=0.95$), de igual manera la ingesta de omega 6 aumentó en ambos grupos. El grupo de ejercicio al finalizar el estudio consumía más grasas saturadas que el grupo control (3.7 vs 2.4 g) sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

En la tabla 9 se muestran las medianas de las concentraciones en suero de los marcadores de inflamación basales, finales y el porcentaje de cambio de las mismas. Se observa que las concentraciones basales de la IL-1 α en el grupo de ejercicio presentaba concentraciones más elevadas al inicio del estudio en comparación con el grupo control (123.6 vs 13.2 pg/ml) con una $p=0.13$, Las concentraciones al inicio del estudio de IFN γ fueron similares en ambos grupos, el grupo control tenía mayores concentraciones de IL-10 (4.1 vs 6.6 pg/ml), la IL-17 en el grupo de ejercicio presentaba concentraciones mayores que las del grupo control (5.7 vs 3.5 pg/ml). El resto de los marcadores tenían concentraciones similares en ambos grupos. Las concentraciones basales de los marcadores de inflamación no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 9. Características basales y post- intervención de los marcadores de inflamación.

Variable	Grupo ejercicio n=23	Grupo control n= 20	p
Pro-inflamatorias			
IL-1α (pg/ml)			
Basal	123.6 (1.6 – 414)	13.2 (0 – 150.7)	0.13
3 meses	14.9 (0 – 101)	27.4 (0 – 139.2)	
% cambio	-8.0	0	0.71
IFNγ (pg/ml)			
Basal	20.2 (2.6 - 65)	18.5 (5.2 - 55.8)	0.84
3 meses	16.1 (9.5 – 30.6)	15.2 (6.2 – 79.1)	
% cambio	-25	-23	0.46
IL-6 (pg/ml)			
Basal	6.3 (0-2 - 12.6)	5.1 (1.4 - 17.4)	0.57
3 meses	2.8 (0 - 8.3)	7.2 (0.7 – 26.9)	
% cambio	-8.1	4.9	0.01
IL-17 (pg/ml)			
Basal	5.7 (0 - 23)	3.5 (0 – 16.2)	0.72
3 meses	6.5 (0 – 10.4)	5.5 (0.1 – 33.1)	
% cambio	-39.5	-6.3	0.15
TNFα (pg/ml)			
Basal	7.2 (5.4 - 12.6)	8.9 (5.3 - 17.4)	0.35
3 meses	7.3 (3.6 – 13.4)	9.0 (6.3 – 35.4)	
% cambio	0	3.8	0.33
CCL2 (MCP1) (pg/ml)			
Basal	419.7 (386.1 -583.4)	458.9 (385.7 – 596.3)	0.71
3 meses	441.2 (271.0 – 597.8)	502.9 (318.5 – 655.7)	
% cambio	-1.2	15.7	0.62
Anti-inflamatorias			
IL1-ra (pg/ml)			
Basal	53.2 (7.4 - 197.2)	40.0 (3.8 - 218.5)	0.90
3 meses	25.8 (5.0-97.1)	52.8 (28.6 – 254.9)	
% cambio	-19.2	-20.2	0.88
IL-10 (pg/ml)			
Basal	4.1 (0 – 14.7)	6.6 (0- 20.2)	0.32
3 meses	5.4 (0 – 12.3)	10.4 (0.9 – 42.9)	
% cambio	0	0	0.47

Los datos son presentados en medianas y percentiles (p25- p75)

En cuanto al cambio de los marcadores de inflamación al finalizar se observa que el grupo de ejercicio disminuyó un 8% las concentraciones de IL-1 α mientras que el grupo control se mantuvo sin cambios, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa (ver figura 6), las concentraciones del IFN γ disminuyeron en ambos grupos (25 vs 23%) al igual que en la IL-17 (ver figura 7) y la IL-1R α (19.2 vs 20.2). El grupo de ejercicio disminuyó un 8.1% las concentraciones de IL-6 mientras que el grupo control las aumento un 4.9% (ver figura 8) con una $p=0.01$, la CCL2 en el grupo control aumentó sus concentración un 15.7% mientras que el grupo de ejercicio las disminuyó un 1.2% (ver figura 9), en el TNF α no se observaron cambios en el grupo de ejercicio, sin embargo el grupo control aumentó su concentraciones un 3.8% ($p=0.33$), las concentraciones IL-10 no mostraron cambios al finalizar el estudio.

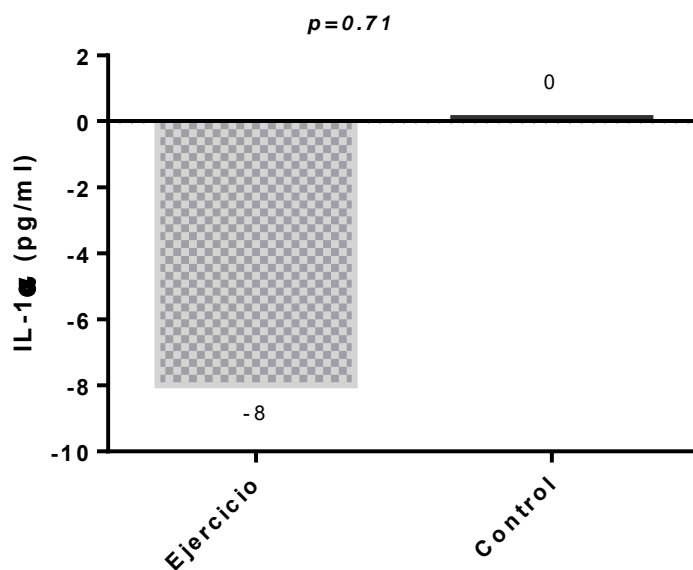


Figura 7. Cambio de la IL-1 α al final del estudio.

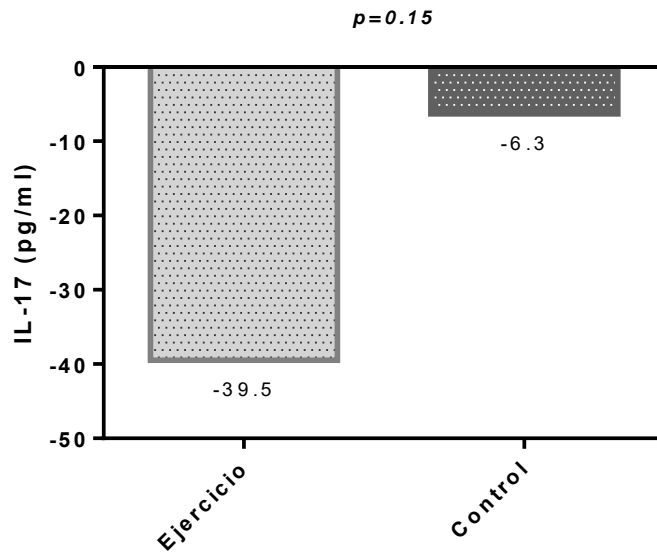


Figura 8. Cambio de la IL-17 al final del estudio.

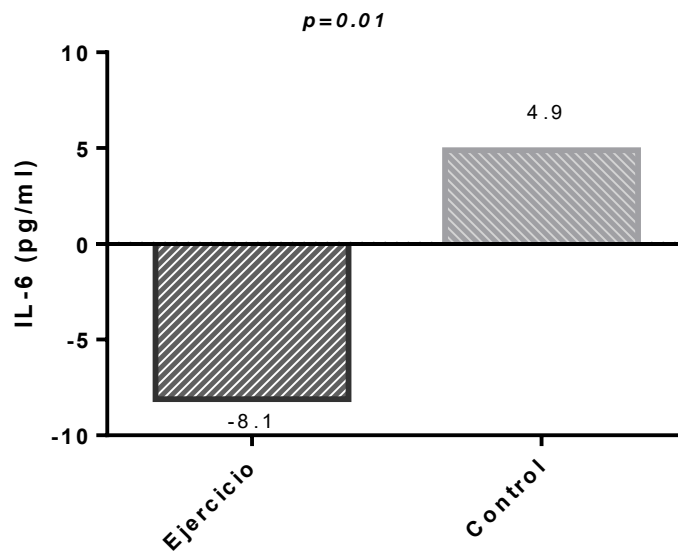


Figura 9. Cambio de la IL-6 al final del estudio.

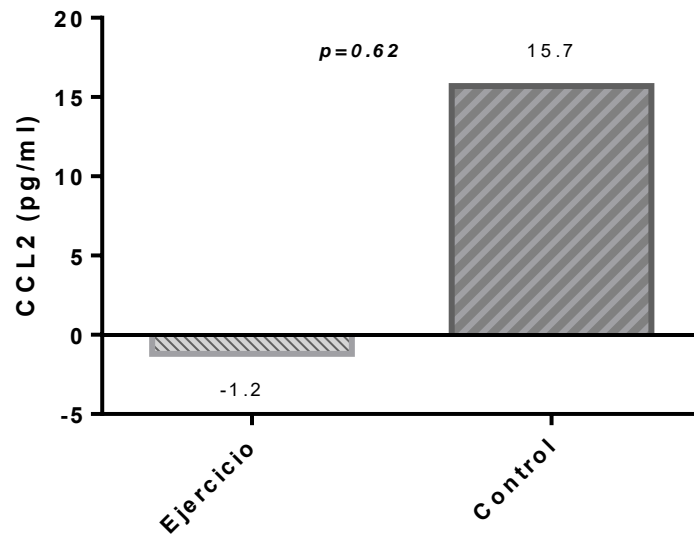


Figura 10. Cambio de la CCL2 al final del estudio.

Tabla 10. Correlaciones de los porcentajes de cambio de las variables clínicas antropométricas, dietéticas y de los marcadores de inflamación.

	Peso	Dolor	Fuerza de mano	HAQ	VSG	Consumo de energético	Hidratos de carbono	Lípidos	Proteínas	Omega 3	Omega 6	Grasas saturadas	IL-1 α	IFN γ	IL-6	IL-17	TNF α	CCL2	IL-1-R α	IL-10	
Peso																					
Dolor	-0.08																				
Fuerza de mano	.04	-0.09																			
HAQ	-.11	-.29*	.04																		
VSG	0.41*	-.03	-.14	.25																	
Consumo energético	.20	.14	.23	.75*	.54*																
Hidratos de carbono	.17	-.16	-.07	-.01	.05	-.25															
Lípidos	-.25*	.10	.18	.02	-.33	.37	-.60**														
Proteínas	-.13	-.05	-.16	-.05	-.19	-.37	-.53**	.04													
Omega 3	-.13	-.12	.20	-.03	-.17	-.65	-.29*	-.62**	-.13												
Omega 6	-.07	-.10	.13	.09	-.24	-.60	.25	.63**	-.14	.67**											
Grasas saturadas	-.10	.05	-.02	.01	-.09	-.08	-.30*	.53**	-.12	.21	.45**										
IL-1 α	-.08	.09	.02	.13	-.03	.08	.08	-.06	-.07	.08	.11	-.03									
IFN γ	-.01	.14	.01	.23	-.20	.42	-.13	.25	-.05	-.03	.01	.14	.27*								
IL-6	.17	.14	-.14	.15	-.20	.25	.13	-.19	-.20	-.10	.07	.05	.23	.51**							
IL-17	.06	.22	.03	.21	-.16	.51*	-.08	.22	-.08	.03	.12	.25	.42**	.84**	.47**						
TNF α	.13	-.01	-.02	-.02	-.21	-.42	-.14	.09	-.01	.05	.20	.17	.27*	.40**	.55**	.42**					
CCL2	.06	-.01	-.03	.09	-.10	-.14	-.07	.11	-.03	.02	.05	-.01	.09	.03	.13	-.15	.24*				
IL-1R α	-.07	.08	-.11	-.05	-.17	-.14	.08	.04	-.13	-.12	-.01	.08	.41**	.47**	.55**	.47**	.62*	.25*			
IL-10	-.04	.09	-.24*	.01	-.35*	.05	-.09	.22	.06	-.02	.10	.04	.19	.50**	.46**	.42**	.56**	.24*	.68**		

* $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

En la tabla 10 se muestra las correlaciones del cambio de las variables clínicas, antropométricas dietéticas. Podemos observar que el cambio en el peso después de la intervención correlacionó positivamente (0.41) con el cambio en la VSG. La fuerza de mano se correlacionó negativamente con la IL-10 (0.24), también se observa que el consumo energético correlaciona con la puntuación del cuestionario HAQ (0.75) la VSG (0.54) y las concentraciones de IL-17 (0.51), el consumo de hidratos de carbono correlacionó negativamente con el consumo de lípidos, proteínas, omega 3 y grasas saturadas, el consumo de omega 3 se correlacionó positivamente con el de omega 6 (0.67). Los cambios en las concentraciones de IL-1 α mostraron correlaciones positivas con la IL-17, TNF α e IL-1R α , en la IL-6 se observó relación con las concentraciones de IL-17, TNF α , IL-1R α e IL-10, mientras que la CCL2 mostró correlaciones positivas con el TNF α , la IL-1 α y la IL-10.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue la reducción significativa de las concentraciones de IL-6 después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico en sesiones grupales. Este resultado es importante ya que el aumento de las concentraciones en sangre de la IL-6 está relacionado con el aumento de la actividad de la enfermedad, dolor, inflamación articular y con las complicaciones extra-articulares en pacientes con AR.⁴² El objetivo de los tratamientos farmacológicos está enfocado a disminuir las concentraciones de este y otros marcadores de inflamación, reducir la sintomatología general y lograr la remisión clínica.⁴³ Sin embargo, la tasa de éxitos de la remisión clínica oscila entre el 20 y 35% en estudios observacionales y de estos del 10 al 20% siguen presentando progresión del daño articular.⁴⁴ Por todo lo anterior el tratamiento no farmacológico, como el ejercicio físico supervisado y estructurado, tiene relevancia en este tipo de pacientes ya que ha demostrado ser seguro,⁴⁵ y también se le atribuyen efectos fisiológicos en las concentraciones de marcadores inflamatorios. Se han realizado estudios en poblaciones sanas, con el objetivo de conocer el efecto agudo del ejercicio sobre estos marcadores, encontrando que el ejercicio provoca la movilización y aumento de neutrófilos y monocitos. Al ser las citocinas mediadoras de estas reacciones, se ven afectadas directamente, aumentando las concentraciones de los marcadores pro-inflamatorios inmediatamente después del ejercicio⁴⁶ y favoreciendo la expresión de los marcadores anti-inflamatorios que actúan restableciendo los niveles circulantes de estos.⁴⁷

Por otra parte, existe evidencia acerca de los efectos crónicos del ejercicio. Lira FS, et al.⁴⁸ evaluaron las concentraciones de IL-6, TNF α , IL-1 β e IL-10 en el músculo de roedores que fueron sometidos a 8 semanas de entrenamiento físico y las compararon con las concentraciones de roedores sedentarios. Encontraron una disminución en todos los marcadores de inflamación descritos anteriormente, sugiriendo que el ejercicio físico

realizado durante 8 semanas regula la producción de estos marcadores y que, además, tienen un efecto en el inicio, mantenimiento y regulación de la inflamación.⁴¹ De igual manera, Thompson D, et al.³⁵ estudiaron a sujetos sanos a quienes aplicaron una intervención con duración de 24 semanas de ejercicio progresivo para valorar las concentraciones séricas de IL-6, y concluyeron que a partir de la semana 12 de la intervención esta disminuye. Estos resultados son similares a los de este estudio.⁴²

En población con AR, la evidencia del efecto crónico del ejercicio es limitada, se han realizado estudios en esta población con el fin de determinar si la implementación del ejercicio físico aumenta las concentraciones de los marcadores de inflamación, la actividad de la enfermedad y la sintomatología. Estos estudios concluyeron que el ejercicio tiene un efecto inmediato en estos marcadores y que después de 4 horas de la intervención se restablecen a sus concentraciones iniciales. En estos estudios también se observaron disminuciones en las concentraciones de PCR al final del seguimiento, la cual está relacionada con la respuesta inflamatoria. Se puede considerar que el ejercicio tiene efecto fisiológico sobre los marcadores de inflamación en pacientes con AR.^{30,32,34} Si bien los resultados de estos artículos tienen discrepancia con los obtenidos en este estudio, existen numerosas explicaciones para esto que incluyen diferentes métodos de determinación de los marcadores de inflamación, diferentes prescripciones de ejercicio físico y de duración, así como diferentes características de las muestras estudiadas.

En otras patologías se ha estudiado el efecto crónico del ejercicio físico sobre algunos marcadores de inflamación. Goldhammer E, et al.³⁶ realizaron un estudio donde el propósito fue determinar el efecto del ejercicio aeróbico, implementado durante 12 semanas, sobre los niveles de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-10 e IFN γ) en pacientes con enfermedad coronaria. Se encontró una disminución en las concentraciones séricas de IL-1 (0.51 a 0.33 pg/ml) $p=0.014$, IL-6 (2.5 a 1.44 pg/ml) $p=0.002$, IFN γ (18.63 a

16.77 pg/ml) $p < 0.001$, y un aumento significativo en la citocina anti-inflamatoria IL-10 (1.61 a 2.29).⁴³ Por su parte Kadoglou N, et al. evaluaron el efecto anti-inflamatorio del entrenamiento físico con una duración de 6 meses de intervención en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y encontraron que las concentraciones de TNF α no presentaron cambios post-intervención mientras que la IL-1 se redujo (315 a 203.7 pg/ml) $p = 0.02$, además del aumento de la citocina IL-10.³⁷

Estos estudios demuestran el efecto del ejercicio físico sobre la inflamación. En el presente estudio se observó que el grupo de ejercicio dinámico disminuyó más las concentraciones de los marcadores pro-inflamatorios comparados con el grupo sin intervención, IFN γ (-25 vs -23), IL-6 (-8.1 vs 4.1), CCL2 (-1.2 vs 15.7), IL-17 (-39.5 vs -6.3), IL-1 α (-8.0 vs 0), el TNF α no presentó cambios en el grupo con intervención, sin embargo el grupo sin intervención aumento sus concentraciones (0 vs 3.8).

En cuanto a los marcadores anti-inflamatorios, la IL-10 no presentó cambios en ambos grupos y el IL-1 α disminuyó sus concentraciones en ambos grupos, esto podría explicarse por la relación que mantienen con las concentraciones de los marcadores pro-inflamatorios ya que, al haber una disminución de ellos, la producción de los anti-inflamatorios deja de estimularse y disminuyen sus concentraciones.

LIMITACIONES

El estudio presenta las siguientes limitaciones:

- El periodo de intervención es corto.
- Pérdidas durante el seguimiento.
- El análisis estadístico no fue cegado.

CONCLUSIÓN

La implementación de ejercicio físico supervisado durante 3 meses disminuye las concentraciones de la IL-6 y no aumenta las concentraciones de los marcadores anti-inflamatorios en mujeres con artritis reumatoide. Por ello el ejercicio físico supervisado debe formar parte del tratamiento en pacientes con AR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham OC, et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-2581.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 15:903-11.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in México. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J. Rheumatol.* 2011; 86:3-8.
4. Hochberg M, Chang R, D'Amico I, Lyndsey S, Pincus T, et al. 'The American College of Rheumatology 1991 Revised Criteria for the Classification of Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1991; 35:498 – 502.
5. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:137-45.
6. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol.* 1993; 20:2116-22.
7. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis, *European Journal of Radiology.* 1998; 27: S18–24.
8. Choy E. Understanding the dynamic pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2012; 51: v3–11.
9. Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatología clínica.* 2011; 6S: S20–24.
10. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Managed Care.* 2012; 18: S295–302.
11. Gomez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, et al. Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis *Joint, Bone, Spine Revue Du Rhumatisme.* 2010; 68: 403–9.
12. Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Tsanaeva AV, Zaytseva NV. Body Composition and Serum Levels of Adiponectin, Vascular Endothelial Growth Factor, and Interleukin-6 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Croatian Medical Journal.* 2012; 53: 350-6.

13. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress and documentation. *Journal of Rheumatology*. 2003, 30: 167-78
14. Alarcón G. Clinimetría propia o adaptada en la evaluación del paciente con artritis reumatoide : El “HAQ-Perú”; *Revista Peruana de Reumatología* 2:19-9
15. González-Cernadas L, Rodríguez-Romero L, Carballo-Costa L. Importancia de Los Aspectos Nutricionales En El Proceso Inflamatorio de Pacientes Con Artritis Reumatoide. Una Revisión, *Nutricion Hospitalaria*. 2014; 29:237–45.
16. Birger-Hagen K, Gjeitung-Byfuglien M, Urke-Olsen S, Smedslund G. Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis, *The Cochrane Database of Systematic Review*. 2009.
17. McCann K, Nutrition and Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Science and Healing*. 2007; 36:616-618.
18. Withall J, Haase AM, Walsh NE, Young A, Cramp F. Physical Activity engagement in early rheumatoid arthritis: a qualitative study to inform intervention development’ *Physiotherapy*. 2016; 102: 264-71.
19. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED, Ntoumanis N, Metsios GS. et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature, *Sports Medicine*. 2015; 45:1401–12.
20. Giavasopoulos EK. Rehabilitation in Patients With Rheumatoid Arthritis, *Health Science Journal*. 2008; 2: 61–74.
21. Semble LE, Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Seminars in Arthritis Rheumatism*, 1990; 20: 32-40.
22. Hurkmans E, Van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic Exercise Programs (Aerobic Capacity and / or Muscle Strength Training) in Patients with Rheumatoid Arthritis (Review), *The Cochrane Collaboration*. 2009; 7: 1–61.
23. Kettunen JA, Kujala UM. Exercise Therapy for People with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2004; 14: 138–42.
24. Perandini LA, De Sá-Pinto AL, Roschel H, Benatti FB, Lima FR. et al. Exercise as a Therapeutic Tool to Counteract Inflammation and Clinical Symptoms in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 12: 218–24.

25. Petersen AM, Pedersen BK. The Anti-Inflammatory Effect of Exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2005; 98: 1154–62.
26. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS. et al. The Anti-Inflammatory Effects of Exercise: Mechanisms and Implications for the Prevention and Treatment of Disease. *Nature reviews.Immunology*. 2011; 11:607–15.
27. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008; 2008:109502.
28. De Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM. et al. Slowing of Bone Loss in Patients With Rheumatoid Arthritis by Long-Term High-Intensity Exercise: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50:1066–76.
29. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the Benefits of a High-Intensity Progressive Resistance Training Program Sustained in Rheumatoid Arthritis Patients? A 3-Year Follow up Study, *Arthritis Care and Research*. 2012; 64: 71–75.
30. Pereira-Nunes AC, Natour J, De Moura-Castro CH, Eloi M, Lombardi J. Dynamic Exercise Programs (Aerobic Capacity And/or Muscle Strength Training) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20: 1704-1713.
31. Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A Home-Based Two-Year Strength Training Period in Early Rheumatoid Arthritis Led to Good Long-Term Compliance: A Five-Year Followup. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 51: 56–62.
32. Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP. et al. Three Months of Moderate-Intensity Exercise Reduced Plasma 3-Nitrotyrosine in Rheumatoid Arthritis Patients, *European Journal of Applied Physiology*, 2014; 114: 1483–92.
33. Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo L. et al. The Effects of High Intensity Interval Training in Women with Rheumatic Disease: A Pilot Study. *European Journal of Applied Physiology*. 2015; 115:2081–89.
34. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer J, Hansen M. et al. Effect of 8 Wk of Bicycle Training on the Immune System of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Appl Physiol*. 1993; 75:1691–95.
35. Thompson D, Markovitch D, Betts JA, Mazzatti D, Turner J. et al. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary

- middle –aged men: a randomized –controlled trial. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108: 769-779.
36. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology*. 2005; 100: 93-99.
 37. Kadoglou N, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007; 837-843.
 38. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24:733–745.
 39. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4:130-136.
 40. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Latin American Perspective. *Reumatología Clínica*. 2013; 92:106–12.
 41. Jennifer K C. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Aging Research*. 2011; 640-681.
 42. De Jong Z, Munneke M, Kroon H, Van Schaardenburg D, Dijkmas B, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28:663-671.
 43. Oliveira C, Sakata R, Issy A, Gerola L, Salomao R. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anestesia*. 2010;61 137-142.
 44. Constantin A, Loubet-Lescoulié P, Lambert N, Yassine-Diab B, Abbal M, Mazières B, de Préval C, and Cantagrel, A. Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Evidence of increased interleukin-4 and interleukin-10 gene expression demonstrated in vitro by competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Arthritis & Rheumatism*. 1998; 41: 48-57.
 45. Sevillano LG. Avances en artritis reumatoide. *An Real Acad. Farm*. 2014; 80: 126-150.

46. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K. et al. Systemic Inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc. Immunol Rev.* 2002; 8: 6-48.
47. Weinstock C, Konig D, Harnischmacher R, Keul J, Berg A. et al. Effect of exhaustive exercise stress on the cytokines response. *Medicine and science in sports and exercise.* 1997; 29:345-354.
48. Lira FS, Koyama CH, Yamashita AS, Rosa JC, Zanchi NE. et al. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 458-461.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EJERCICIOS EN CONJUNTO CON UNA DIETA BASADA EN EL PATRÓN MEDITERRÁNEO SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, COMPOSICIÓN CORPORAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

(9 DE NOVIEMBRE DE 2016, 3DA VERSIÓN)

Investigador principal: Dra. Lilia Castillo Martínez.

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F., MEXICO

Teléfono: 54870900 Ext. 2193 ó 2234, **Teléfono de Emergencias:** 54870900 Ext. 5981 ó 5982 ó 5983

Investigadores participantes:

Dra. Lilia Castillo Martínez

Dr. Jorge Alcocer Varela,

Dra. Andrea Hinojosa Azaola

L.T.F. Rocío Cervantes Gaytan

M. en C. Juan Antonio Pineda Juárez

L.T.F. Enrique Villaseñor

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 2da versión, 27 de Octubre de 2016

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

Estimado

Sr.(a) _____

—

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Evaluar un programa de ejercicio dinámico en conjunto con una dieta individualizada basada en la dieta mediterránea sobre su composición corporal, movilidad articular, actividad de la enfermedad y calidad de vida.

La duración del estudio es: de 6 meses.

El número aproximado de participantes será: de 122 pacientes divididos en dos grupos.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Dolor y/o inflamación en sus articulaciones
- Fatiga
- Falta de aire

- Ganancia o pérdida de peso de forma abrupta
- Disminución o dificultad para realizar sus actividades cotidianas

El tratamiento que será evaluado es: un programa de ejercicio dinámico más el consumo de una dieta basada en la dieta mediterránea.

Será comparado contra: los pacientes que sólo lleven el programa de ejercicio dinámico.

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: del 50 %

Su participación en el estudio consiste en: Acudir a las sesiones del ejercicio dentro del servicio de Fisioterapia del INCMNSZ dos veces por semana durante 6 meses y consumir la dieta prescrita según sea el caso.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

- En la primer visita se obtendrá su historia clínica, se le realizaran mediciones para determinar su composición corporal; es decir sabremos la cantidad de músculo y grasa que usted tiene, las cuáles consistirán en conectar 2 electrodos en su pie y mano derecha, por un lapso no mayor de 10 segundos. También se le realizarán mediciones de su peso, estatura y circunferencias de cintura, cadera y brazo además de una caminata de 6 minutos que es una prueba de esfuerzo físico en la cual se registrará su frecuencia cardiaca, presión arterial, cantidad de oxígeno (todas estas mediciones serán antes y después de la prueba) y la cantidad de metros recorridos. Así mismo se le realizará un recordatorio de 24 horas el cuál nos servirá para obtener su consumo dietético habitual y una valoración de movilidad de sus articulaciones. Se tomará una muestra de sangre (5 mililitros) en ayunas para la determinación en el laboratorio de citocinas, las cuales nos ayudan a saber al grado de inflamación y se le realizaran algunos cuestionarios para obtener información acerca de su estado de salud. Es importante recalcar que durante el estudio, su atención médica y sus demás citas programadas continuarán regularmente.
- Durante la segunda visita se le realizarán nuevamente todas las mediciones mencionadas a excepción de los cuestionarios de su estado de salud. Así mismo se resolverán sus dudas y se escucharán sus comentarios respecto a cómo se ha sentido durante el estudio, cabe resaltar que se le realizarán llamadas telefónicas recurrentes para determinar si existen posibles efectos adversos por las terapias de ejercicio y/o por la dieta en caso que le sea prescrita.
- En la tercera visita finaliza el estudio y se le realizarán nuevamente las mismas mediciones que se determinaron en la primera visita (composición corporal, caminata de 6 minutos, valoración de sus articulaciones, toma de sangre para evaluar citocinas y los cuestionarios de su estado de salud, esto con la finalidad de comparar y evaluar si hubo mejoría después del programa de ejercicio dinámico y la dieta (si es que se le prescribió).

Las intervenciones propuestas que experimentales son: realización del programa de ejercicio dinámico y consumo de la dieta y la realización solo del programa de ejercicio dinámico.

Las intervenciones incluidas en el estudio que son parte de su tratamiento estándar son: Tratamiento farmacológico prescrito por su médico especialista y recomendaciones nutricionales relacionadas a su enfermedad.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

- Durante el estudio, deberá acudir a cada una de las sesiones de ejercicio las cuáles serán los días miércoles y jueves en un horario de 11:00 a.m. a 12:00 p.m. en el Servicio de Fisioterapia de éste Instituto ubicado en el sótano 1 en la Unidad de Paciente Ambulatorio (UPA), así como consumir la dieta prescrita como se le indique (si es que así lo fuera), además de acudir a las tres visitas programadas para la obtención de sus datos antes, durante y después del programa de ejercicio dinámico. En caso de no ser así, debe informar la razón por la cual no ha cumplido así como externar dudas, sugerencias y observaciones de las terapias. Es preciso el que colabore con sinceridad en cuanto a los datos brindados, ya que de ello depende el éxito o fracaso del estudio.
- Es probable que usted no pueda asistir a alguna visita programada, si así fuera es importante que nos lo haga saber para reprogramar esta visita. Se le proporcionará un número telefónico al cual usted se pueda comunicar en caso de cualquier duda o comentario.

RIESGOS E INCONVENIENTES

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mayor al mínimo.

- El ejercicio a la frecuencia cardíaca señalada representa un riesgo mínimo.
- La medición de composición corporal implica un riesgo mínimo.
- La medición de su peso, estatura y circunferencias de cintura, cadera y brazo implica un riesgo mínimo.
- La medición de su movilidad articular representa un riesgo mínimo.
- La caminata de 6 minutos será monitoreada por los investigadores por si surgen molestias durante su realización.
- La toma de sangre (en total durante el estudio 15 mililitros) implica un riesgo mayor al mínimo ya que puede producir dolor, una sensación de desmayo, inflamación de la vena, contusión o sangrado en el sitio de la punción. También existe una muy ligera posibilidad de infección en el sitio en donde se hace la punción con la aguja.
- Si se le prescribió la dieta puede que presente intolerancia a algún alimento o a alguna combinación de estos, si es así se sustituirán o eliminarán según sea el caso.
- La aplicación de los cuestionarios no implica riesgo.

BENEFICIOS POTENCIALES

Durante y al final del estudio se espera que usted comience a sentirse mejor en relación a

sus principales signos y síntomas; es decir puede que disminuya su fatiga, el dolor y la inflamación en sus articulaciones así como la mejora en la realización de sus actividades cotidianas. Además sus hábitos de alimentación pueden verse beneficiados. Todo esto encaminado para mejorar su capacidad funcional y física con el afán de que realice sus actividades diarias sin ningún problema. Es necesario resaltar que todo lo que se va a explorar durante el estudio surge como parte de una hipótesis y no un beneficio como tal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se realizará ningún cobro o pago por su participación en la investigación.

COMPENSACION

Si durante el estudio surge algún malestar o inconveniente por las terapias de ejercicio, se dispondrá a brindarle apoyo inmediato necesario (Especialista, Nutriólogo o Fisioterapeuta) para resolver dichas molestias según sea el caso.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es totalmente voluntaria. La decisión de participar o no en el estudio solo le corresponde a usted. Inclusive, si decide participar y posteriormente por algún motivo no puede concluir el estudio, usted es libre de retirarse en cualquier momento. Además, cualquiera que sea el caso, su decisión no afectara de ningún modo la atención futura brindada por el INCMNSZ.

El tratamiento médico estándar que seguirá llevando es el prescrito por su médico especialista el cual consiste principalmente la toma de Glucocorticoides, Antipalúdicos, Metrotexato, Sulfasalazina o una terapia combinada de estos.

En caso de no seguir en el estudio se le recomienda que pueda realizar una terapia física de su agrado aunado a una dieta equilibrada como el consumo diario de granos enteros, consumo de frutas y verduras, consumo de aceite de oliva como grasa principal para la preparación de sus alimentos, productos bajos o libres de grasa, preferir el consumo de carnes blancas, nueces y leguminosas.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Al terminar el estudio se le podrá recomendar que siga con las terapias físicas que se le brindaron en el Servicio de Fisioterapia así como el seguir consumiendo con regularidad los alimentos prescritos (si es que se le dio la dieta) sólo en el caso de tener los efectos positivos esperados. Podrá comunicarse con la **Dra. Lilia Castillo Martínez** al teléfono **54870900 ext. 2193 ó 2234** o con el **M en C Juan Antonio Pineda Juárez** al teléfono Ext. **5981 ó 5982 ó 5983** para brindarle información extra acerca de las terapias recibidas en la investigación.

El investigador puede dar por terminada su participación en el estudio previo a su

finalización si la obtención de la información es errónea o insuficiente, el estudio puede ser terminado en forma prematura si se presentan errores graves con la conducta general del estudio, fallas durante el éste, si se encuentra información externa al estudio que muestra evidencia de encontrar diferencia en la eficacia entre los tratamientos en etapas tempranas de la conducción del estudio, así como la consideración ética de que los pacientes no deberían estar expuestos a un tratamiento que sea inseguro, e inferior o inefectivo. Si usted termina su participación en el estudio como procedimiento únicamente le pedimos notifique al investigador principal o a los investigadores que participan en el estudio para no establecer contactos posteriores por nuestra parte.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es **VOLUNTARIA**. Si usted decide no participar, no afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador pueden excluirlo del estudio si usted decide en no continuar en el estudio.

El estudio puede ser terminado en forma prematura: si la mayoría de los pacientes presentan eventos adversos o un apego deficiente a las terapias prescritas respectivamente.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Se le volverá a realizar todas las mediaciones correspondientes antes de abandonar el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el

estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la **Dra. Lilia Castillo Martínez en el INCMNSZ al teléfono 54870900 Ext. 2193 ó 2234 o con el M en C Juan Antonio Pineda Juárez al teléfono 54-87-09-00 Ext. 5981 ó 5982 ó 5983.**

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto **Dra. Lilia Castillo Martínez en el INCMNSZ al teléfono 548-70-90-00 Ext. 2193 ó 2234 ó con el M en C Juan Antonio Pineda Juárez al teléfono 54-87-09-00 Ext.5981 ó 5982 ó 5983.**

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (**Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54-87-09-00 ext. 6101**).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (muestras de sangre) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios <u>al grupo de investigadores</u> , sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la **Dra. Lilia Castillo Martínez al teléfono 54870900 Ext. 2193 – 2234 o con el M en C Juan Antonio Pineda Juárez al teléfono 54870900 Ext.5981-5982-5983.** Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el coordinador del Comité de Ética de Investigación de INCMNSZ (**Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54870900. ext 6101**). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal
(si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el
participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el
participante: _____

Dirección: _____

Lugar y

Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 10 páginas)

Cuestionario HAQ

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE				FECHA: / /		
Durante la <u>ULTIMA SEMANA</u> , ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	BAREMO	
					PD	HAQ
VESTIRSE						
1. Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones?					0	0.000
LEVANTARSE					1	0.125
2. Enjabonarse la cabeza?					2	0.250
3. Levantarse de una silla sin brazos?					3	0.375
4. Acostarse y levantarse de la cama?					4	0.500
COMER					5	0.625
5. Cortar un filete de carne?					6	0.750
6. Abrir un cartón de leche nuevo?					7	0.875
7. Servirse una bebida?					8	1.000
CAMINAR					9	1.125
8. Caminar fuera de casa por un terreno llano?					10	1.250
9. Subir cinco escalones?					11	1.375
HIGIENE					12	1.500
10. Lavarse y secarse todo el cuerpo?					13	1.625
11. Sentarse y levantarse del retrete?					14	1.750
12. Ducharse?					15	1.875
ALCANZAR					16	2.000
13. Coger un paquete de 1 Kg. de una estantería colocada por encima de su cabeza?					17	2.125
14. Agacharse y recoger ropa del suelo?					18	2.250
PRENSIÓN					19	2.375
15. Abrir la puerta de un coche?					20	2.500
16. Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?					21	2.625
17. Abrir y cerrar los grifos?					22	2.750
OTRAS					23	2.875
18. Hacer los recados y las compras?					24	3.000
19. Entrar y salir de un coche?						
20. Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?						
Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:						
Vestirse, Asearse	Levantarse	Comer	Caminar, Pasear			
Higiene Personal	Alcanzar	Abrir y cerrar cosas		Recados y tareas de casa		
Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:						
Bastón, muletas, andador o silla de ruedas		Cubiertos de mango ancho				
Asiento o barra especial para el baño		Asiento alto para el retrete				
Abridor para tarros previamente abierto						

Recomendaciones Básicas Para Pacientes Con Artritis Reumatoide



INCMNSZ

1. Aplicar Calor Cuando Su Articulación No Presente Inflamación.
 - Forma de aplicación: Compresas de semillas, Compresas de Agua, Compresas de Gel, Compresas eléctricas, Inmersión en agua caliente (36°-38°), etc.
 - Tiempo de aplicación: 15-20 minutos.
 - Método de aplicación: Aplicar sobre la zona a tratar. La compresa debe de estar envuelta en una toalla para evitar contacto directo y disminuir el riesgo de quemaduras. El calor debe de ser fuerte pero tolerable.
2. Aplicar Frio Cuando Su Articulación Este Inflamada.
 - Forma de aplicación: Compresas de semillas, compresas de hielo molido, Compresas de Gel, aplicación directa con hielo, Inmersión en agua fría.
 - Tiempo de aplicación: 10 minutos, si persiste el dolor puede realizar un ciclo de media hora donde se aplica 10 minutos, se descansa 10 minutos y se vuelve a aplicar por otros 10 minutos. En el caso de hielo directo se aplica por zonas donde se realizan cambios cuando la zona se enrojezca.
 - Método de aplicación: Aplicar en la zona a tratar. La compresa debe de estar envuelta en una toalla o funda de sabana ligeramente humedecida.
3. Evitar permanecer en una misma postura por tiempos prolongados.
4. Evitar cargar objetos muy pesados y con mal agarre.
5. Aplicar baños de contrastes en casos de mucho dolor e inflamación persistente, así como poca tolerancia al frio por el tiempo indicado en el apartado 2.
 - Las inmersiones son recomendadas para segmentos de miembro superior (mano, muñeca y codo) e inferior (píe, tobillo y rodilla).
 - Llenar dos cubetas o recipientes grades de agua, uno con agua caliente a tolerancia y sin que llegue a quemar, la segunda con agua directa de la llave. Se realizarán inmersión de segmentos afectados de brazos o piernas según sea el caso siguiendo el siguiente orden.

Calor	Frio
3 minutos	1 minuto
3 minutos	1 minuto
3 minutos	1 minuto
3 minutos	

Para mayor información comunicarse al (045) 2221554417 con el LTF. José Manuel García Morales

Responsables: Dra. Lilia Castillo Martínez, LTF. José Manuel García Morales, Lic. En Nutrición Mariel Lozada Mellado, Lic. En Nutrición Midori Ogata Medel, PLN. Nayelli Morales Herrero.