



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA

DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MÍNIMA ACTIVIDAD  
DE LA ENFERMEDAD (MAE)

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
EVERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

TUTOR PRINCIPAL: DR. RUBEN BURGOS VARGAS  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

COMITÉ TUTORAL:  
DRA. JANITZIA VÁZQUEZ-MELLADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2020  
FEBRERO



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.

**DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE)**

**Servicio de Reumatología. Hospital General de México**

**Presenta:** **Dr. Álvarez Hernández Everardo**  
Médico adscrito al Servicio de Reumatología HGM  
Maestro en Ciencias Médicas  
RFC: AAHE721130VB1  
Tel: 50043849  
e-mail: [everalvh@yahoo.com.mx](mailto:everalvh@yahoo.com.mx)

Firma:\_\_\_\_\_

**Tutor:** **Dr. Burgos Vargas Rubén**  
Médico investigador del Servicio de Reumatología HGM  
Profesor titular del curso de especialización en Reumatología. Tutor en el programa de maestría y doctorado de la UNAM.  
Reconocimiento como investigador SNI 3  
RFC: BUVR530717  
Teléfono: 50043849  
e-mail: [burgosv@gmail.com](mailto:burgosv@gmail.com)

Firma:\_\_\_\_\_

**Cotutores:** **Dra. Vázquez-Mellado Cervantes Janitzia**  
Médico investigador del Servicio de Reumatología HGM  
Profesora del curso de especialización en Reumatología.  
Tutor en el programa de maestría y doctorado de la UNAM.  
Doctora en ciencias  
Reconocimiento como investigador SNI 1  
RFC: VACN620316660  
Teléfono: 50043849  
e-mail: [jvazquezmellado@gmail.com](mailto:jvazquezmellado@gmail.com)

Firma:\_\_\_\_\_

**Dr. Zarate Treviño Arturo**  
Médico investigador del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Siglo XXI, IMSS.  
Tutor en el programa de maestría y doctorado de la UNAM.  
Reconocimiento como investigador SNI 3  
RFC:  
Teléfono: 56276913  
e-mail: [zaratre@att.net.mx](mailto:zaratre@att.net.mx)

Firma:\_\_\_\_\_

**Colaboradores:**

**Dra. Pelaez Ballestas Ingris**

Médico investigador del Servicio de Reumatología HGM

Maestra en Ciencias Médicas

Candidata a SNI 1

RFC: PEBI661012

Teléfono: 50043849

e-mail: [cataca12@yahoo.com.mx](mailto:cataca12@yahoo.com.mx)

Firma:\_\_\_\_\_

**Dr. Navarro Zarza José Eduardo**

Médico reumatólogo del Servicio de Reumatología HGM

RFC:

Teléfono:

e-mail:

Firma:\_\_\_\_\_

---

**Dr. Conrado García García**  
**Jefe del Servicio de Reumatología**

## **INDÍCE:**

Resumen	5
Antecedentes	7
Pregunta de investigación	20
Planteamiento del problema y justificación	20
Hipótesis nula e hipótesis alterna	20
Objetivo principal	20
Objetivos secundarios	20
Diseño y duración	20
Sujetos	20
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	21
Métodos	21
Cronograma	24
Cálculo de tamaño de muestra	25
Análisis estadístico	26
Descripción de variables	27
Resultados	28
Discusión	54
Conclusiones	55
Carta de consentimiento informado	56
Definición de variables	59
Referencias bibliográficas	68
Anexos: CRF de cuestionarios empleados	76

Resumen.

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que frecuentemente causa destrucción articular importante y discapacidad y el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) mejoran los desenlaces de manera significativa. En AR la curación o remisión persistente sin tratamiento son infrecuentes en el curso de la enfermedad y en aquellos pacientes que alcanzan la remisión o que mantienen una enfermedad con mínima actividad las recaídas son frecuentes (57%-91% en un año), aunque se desconoce a fondo los factores involucrados. Dentro de las posibles explicaciones se encuentran la actividad de la enfermedad, la serología (factor reumatoide, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado), niveles de reactantes de fase aguda, sexo, edad, tabaquismo, la inhibición del eje HHS, desarrollo de dependencia a los GC, mal apego al tratamiento o suspensión del mismo o la combinación de ellas. El conocer predictores de recaída en este grupo de pacientes permitirá prevenir las posibles recaídas.

**Objetivo principal:** Identificar factores predictores de recaída en pacientes con AR.

**Objetivos secundarios:** Ponderar el efecto sobre las recaídas de factores como la actividad de la enfermedad, la integridad del eje HHS, la falta de apego al tratamiento, resistencia al tratamiento, uso de dosis subóptimas o la disminución o suspensión inadecuada del tratamiento.

**Diseño:** Estudio observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo y analítico (Cohorte) con seguimiento de 12 meses.

**Sujetos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de AR (criterios del ACR de 1987) de la consulta externa del Servicio de Reumatología con criterios de remisión con uso de medicamentos (ACR o DAS-28) o mínima actividad de la enfermedad (MAE) por lo menos durante 12 semanas y con un tratamiento estable por lo menos durante 3 meses. Se excluyeron pacientes que no sabían leer y escribir; con presencia de comorbilidades sin control adecuado y con procesos infecciosos activos. Se eliminaron a los pacientes que retiraron voluntariamente su consentimiento y a los pacientes que no asistieron a más de dos visitas consecutivas del seguimiento.

**Métodos:** Durante la visita basal se recabaron datos demográficos y clínicos, se realizó una búsqueda y registro de manifestaciones extrarticulares y comorbilidades y se obtuvieron detalles acerca del tratamiento.

Se tomaron radiografías de manos y pies en la visita basal y a los 12 meses.

Los pacientes acudieron a valoración clínica cada 8 semanas por lo que se efectuaron 7 visitas (día 0, semanas 8, 16, 24, 32, 40 y 48). En la visita basal, a los 6 y 12 meses o bien en cuanto el paciente presentó datos de recaída se tomaron ACTH y cortisol plasmático; química sanguínea, potasio sérico; pruebas de función hepática y VSG o PCR. Además, se aplicaron los cuestionarios e índices (SF36, BDI, DAS-28, CDAI, CSI, índice de Graffar, HAQ-DI y un cuestionario específico para medir apego: (TAQRDis) y otro de enfrentamiento.

**Análisis estadístico:** Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para las comparaciones se usó prueba de t y ANOVA para variables con distribución normal y chi cuadrada (o Prueba exacta de Fisher), pruebas de Wilcoxon o U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. La significancia estadística se consideró menor a 0.05. Se realizó un modelo de análisis multivariado con regresión logística y regresión de Cox para identificar

los factores asociados a las recaídas. Para los factores estadísticamente significativos se determinó el riesgo relativo.

**Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes de  $45 \pm 3.9$  años de edad, 94% del sexo femenino con escolaridad de  $8.6 \pm 3.25$  años. El 96% usaba FARMES y 50% glucocorticoides. Hubo 13 recaídas (26%). La duración de la remisión fue de  $580.4 \pm 273$  días. Hubo diferencias significativas entre los grupos en DAS28, CDAI, HAQ y SF36 pero no en Sharp VH. Hubo diferencias significativas en casi todos los componentes del SF 36 en los dos grupos. El HAQ fue de  $1.25 \pm 0.58$  en recaída y de  $0.30 \pm 0.32$  sin recaída ( $p=0.000$ ). Los únicos factores asociados a recaída fueron la adherencia menor al 80% con un OR de 6.99 (IC 90% 1.61–29.97) y la progresión radiográfica rápida ( $>5$  unidades/año) con OR de 11.36 (IC90% 1.34-96.54).

**Conclusiones:** Las recaídas causan una disminución significativa en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes con AR. La adherencia y la progresión radiográfica son factores de gran importancia en las recaídas de pacientes con AR.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, remisión, recaída, mínima actividad de la enfermedad

## **Antecedentes.**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que frecuentemente causa destrucción articular importante y discapacidad y el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) mejoran los desenlaces de manera significativa. En AR la curación o remisión persistente sin tratamiento son infrecuentes en el curso de la enfermedad y en aquellos pacientes que alcanzan la remisión o que mantienen una enfermedad con mínima actividad las recaídas son frecuentes, aunque se desconoce a fondo los factores involucrados. Actualmente los pacientes comienzan a ser tratados más tempranamente y más agresivamente que en el pasado y cada vez hay más opciones terapéuticas disponibles (1,2).

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

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

Los tres componentes se combinan para causar discapacidad y disminuir la calidad de vida de los pacientes con AR. Otros factores importantes que deben de ser considerados al evaluar a los pacientes con AR ya que pueden influir en la evolución y manifestaciones clínicas son la edad, sexo, grupo racial, marcadores genéticos (epítape compartido) y la existencia de variantes en la enfermedad que ha llevado a la hipótesis de que no es solo una enfermedad, sino varias enfermedades con manifestaciones similares (3).

La gran mayoría de los pacientes con AR reciben tratamiento, pero es frecuente que muchos no tomen todos los medicamentos recomendados por lo cual es difícil valorar el impacto de las diferentes formas de tratamiento a largo plazo en la vida real y fuera de los estudios clínicos controlados. Se estima que la discapacidad y calidad de vida medida a través de varios instrumentos como el SF-36, Health Assessment Questionnaire (HAQ) o el Arthritis Impact Measurement Score (AIMS) incrementa con el tiempo de duración de la enfermedad con un incremento promedio anual de 1-2% en pacientes seguidos prospectivamente. El HAQ puede tener un incremento anual de 0.02 a 0.6%. En cuanto a clase funcional medida por Steinbrocker el 25% de los pacientes en promedio se encuentran en una clase III a IV y esto aumenta a un 42% con el transcurso del tiempo. La progresión de daño articular que puede ser medido con métodos como el de Larsen o el de Sharp tiene un incremento promedio de 2% anual (3).

La actividad de la enfermedad suele valorarse a través del Disease Activity Score (DAS) que incluye cuenta de 44 articulaciones y el índice de Ritchie, o bien con la versión corta de 28 articulaciones (DAS-28). En la mayoría de los pacientes con AR la enfermedad se mantiene activa durante el tiempo con variaciones graduales de mes a mes y año a año sobre el nivel absoluto de actividad (imagen 1).



## CURSO DE LA AR: REPRESENTACION ESQUEMÁTICA

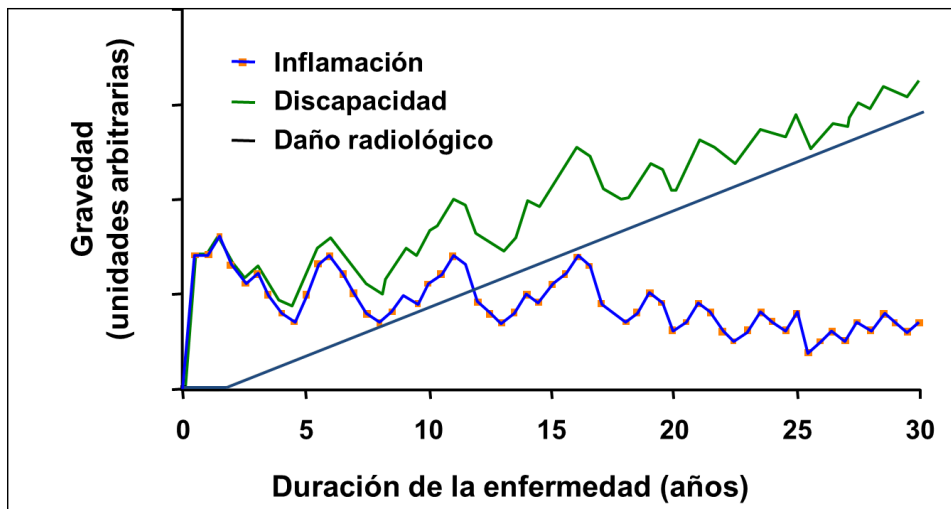


Imagen 1: Esquema de la evolución natural de la AR durante el tiempo. Las unidades son arbitrarias. Se observa que la actividad es mayor en los primeros años y después va disminuyendo, aunque se mantiene intermitente. Por otro lado, la discapacidad aumenta y el daño radiográfico es mínimo en los primeros 2 años, pero después aumenta de forma constante (4).

### Patrones de evolución de la enfermedad:

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

- Progresiva: Que ocurre en 70% de los casos con fluctuaciones en la gravedad, pero con una invariable tendencia a la progresión.
- Intermitente: Presente en el 25% de los casos caracterizada por ataques de artritis, seguidos por períodos de remisión temporales los cuales pueden durar hasta 12 meses.
- “Maligna”: Actualmente reclasificada como enfermedad con manifestaciones extra-articulares, particularmente vasculitis (1).

## **Remisión y mínima actividad de la enfermedad en AR:**

La remisión puede ser definida en condiciones ideales, como un estado en el cual hay ausencia de actividad de la enfermedad sin necesidad de uso de medicamentos concomitantes. Este estado requiere de la ausencia de evidencia clínica de artritis y de progresión radiográfica durante un período de tiempo específico. Una segunda definición sería el estado de la enfermedad en el cual el paciente tiene mínima actividad mientras utiliza FARMES, considerando que el paciente este tratado de forma óptima (5). En la remisión a diferencia de la cura, existe siempre la posibilidad de regreso de la enfermedad. Existen varias formas de medir remisión en AR, pero ninguna es aceptada de forma uniforme.

En 14 estudios observacionales realizados desde 1995 en pacientes con AR con 2 y hasta 35 años de seguimiento se reportan frecuencias de remisión variables de 10% a 35%. Una sola valoración no permite determinar el curso de la enfermedad por lo que se recomienda evaluar la actividad de la enfermedad al menos cada 3 meses.

La remisión suele ser transitoria y durante períodos de tiempo cortos y el tiempo que dura el estatus de remisión varía en diferentes reportes, pero habitualmente es de unos meses ya que solo en 2% de los pacientes en remisión se ha documentado una duración de 3 años o más. Algunos pacientes con AR pueden tener períodos libres de actividad sin uso de medicamentos por 3, 6 o hasta 12 meses, pero no por tiempo indefinido. Las fases de “luna de miel” tienden a ser comunes y de mayor duración entre pacientes de reciente inicio de la enfermedad. Los pacientes con daño establecido o discapacidad funcional pueden estar en remisión y aunque ya no tengan actividad de la enfermedad no están libres de las consecuencias de la misma. En muchos casos los pacientes no logran el 100% de mejoría y solo alcanzan del 70 a 90% de respuesta considerándose un estatus de mínima actividad de la enfermedad o casi remisión (6). En mujeres con AR durante el embarazo pueden cursar con una remisión aparente que es transitoria pues durante el posparto las recaídas son frecuentes. En la mayoría de los casos de pacientes con remisión no es posible la suspensión del tratamiento ya que se ha descrito que a pesar de tener pacientes asintomáticos y con niveles bajos de reactantes de fase aguda puede haber progresión radiográfica. Hasta el momento no existe un estándar de oro para medir remisión por lo que es necesario el uso de múltiples mediciones o índices (7). Algunos de las variables a valorar recomendadas por el ACR y el EULAR son los reactantes de fase aguda, el conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, la valoración global de la enfermedad por el médico, la valoración global de la enfermedad por el paciente, el dolor, la discapacidad y el daño articular (OMERACT 11) (8). Los reactantes de fase aguda pueden ser la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR). Aparentemente la PCR tiene una mejor correlación con el proceso inflamatorio y es menos susceptible a sesgos como la función renal, ingesta de alimentos y niveles de inmunoglobulinas. La valoración global de la enfermedad por el médico y el paciente, así como el dolor suelen medirse a través de una escala visual análoga (EVA) de 0 a 100 mm. El conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas puede ser de 68 o de 28 articulaciones. La actividad de la enfermedad puede medirse a través de varios índices como DAS, DAS-28, SDAI, CDAI y RADAI.

Los criterios de remisión del ACR son estrictos y requieren de la presencia de 5 de 6 criterios durante 2 meses consecutivos (rigidez articular matutina no mayor a 15 minutos, sin fatiga, sin dolor articular por historia, sin articulaciones hipersensibles o con dolor al movimiento, sin articulaciones inflamadas y VSG menor a 30 mm/h en mujeres o menor a 20 mm/h en hombres). Estos criterios no fueron diseñados para su uso en pacientes individuales en la práctica clínica diaria sino para su uso en estudios clínicos. Estos criterios clasifican a los pacientes en 3 grupos: En remisión completa, en remisión parcial y con actividad de la enfermedad. La sensibilidad y especificidad es de 72% y 92% respectivamente al comparar a los pacientes en remisión con pacientes con remisión parcial y de 72% y 100% cuando se comparan con pacientes con actividad de la enfermedad. El período de 2 meses de duración fue elegido de forma arbitraria (9). Por otro lado, la fatiga y la rigidez articular son muy comunes y poco específicos, por lo que la mayoría de los sujetos mayores de 50 años de la población general no reunirían los criterios del ACR para remisión por lo cual se han desarrollado otras definiciones menos estrictas, o bien en algunos estudios se han aplicado modificándolos (sobre todo excluyendo la fatiga o el tiempo) (10). En ensayos clínicos con uso de FARMES tradicionales se han descrito frecuencias de remisión con los criterios ACR de 7 a 37%; mientras que en cohortes la frecuencia va de 3 a 32%. En el estudio Fin-RACo donde se usó la combinación de metotrexate, sulfasalazina, hidrocicloroquina y prednisona se reportó remisión en el 37%.

Los criterios de remisión de la Food and Drug Administration (FDA) incluyen los criterios de remisión del ACR y la ausencia de progresión radiográfica medida por el método de Sharp-van der Heijde o el de Larsen, durante un período de 6 meses, sin uso de FARMES. Además de la definición de remisión se proponen otros dos criterios de respuesta: la remisión clínica completa que es igual a la definición de remisión, pero con el uso de FARMES y la respuesta clínica mayor donde se requiere de una respuesta ACR70 durante los últimos 6 meses (70% de mejoría en el conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas más 3 de 5 de los siguientes criterios: valoración global por el médico, valoración global por el paciente, VSG o PCR; escala de dolor y HAQ).

El Disease Activity Score (DAS) considera remisión en pacientes con calificación de  $\leq 1.6$ ; actividad baja con  $\leq 2.4$ , actividad moderada con calificaciones de  $> 2.4$  pero  $\leq 3.7$  y actividad alta a niveles de  $> 3.7$ . El DAS-28 considera remisión a niveles de  $\leq 2.6$  (algunos autores consideran la remisión con valores  $\leq 2.4$ ), actividad baja a niveles de  $\leq 3.2$ ; actividad moderada a niveles  $> 3.2$  pero  $\leq 5.1$  y actividad elevada a niveles de  $> 5.1$ . Ambos instrumentos pueden valorar respuesta a tratamiento y se considera que un cambio de  $> 1.2$  es buena; de  $\leq 1.2$  y  $>$  de 0.6 moderada y mala cuando es  $\leq 0.6$ . Un número considerable de pacientes con niveles de DAS 28 menor de 2.6 no reúnen los criterios de remisión del ACR esto posiblemente explicado por la fórmula ya que la VSG tiene un peso considerable o por la exclusión de los pies en el conteo articular (11). El DAS-28 con el punto de corte de 2.6 tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 86% con un área bajo la curva en curvas ROC de 0.93 (IC95% 0.92-0.94); mientras que el DAS con punto de corte en 1.6 tiene una sensibilidad de 90%, una especificidad de 90% y un área bajo la curva de 0.96 (IC95% 0.95-0.97). Se ha descrito que un número considerable de pacientes con DAS-28  $\leq 2.4$  suelen tener articulaciones inflamadas o hipersensibles sobre todo en las no incluidas en el conteo

articular; mientras que el DAS de 1.6 parece definir mejor la remisión. La remisión con DAS-28 en estudios se ha reportado con una frecuencia de 21 a 53%. En el estudio PREMIER se reportó remisión a los dos años de seguimiento en el 25% de los pacientes con uso de adalimumab como monoterapia y en el 49% en los que utilizaron el biológico más metotrexate (MTX). En el estudio TEMPO la remisión se reportó en el 29.6% de los que usaron etanercept sólo y en el 53.7% en la terapia combinada de etanercept y MTX. En el estudio Fin-RACo la remisión por DAS-28 fue de 68% a los dos años. En pacientes con uso de leflunomida se reportó remisión en el 12.7% a los 6 meses. En el estudio TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis) la remisión por DAS se reportó en el 65% de los que usaron el tratamiento intensivo y en el 16% de los que usaron una terapia estándar. (7,8,12)

El Simplified Disease Activity Index (SDAI) utiliza variables empleadas en el DAS 28 pero sin utilizar fórmulas matemáticas complejas, determinado solo por la suma numérica simple siendo sensible al cambio y validado ya en varios estudios. La remisión se considera con valores de 3.3. La actividad baja es con valores  $\leq 11$  y la actividad intensa a valores  $\geq 26$  (7,13,14)

Los índices previamente descritos se emplean poco en el seguimiento de los pacientes con AR en la práctica clínica debido a que se requiere de calculadoras específicas (DAS, DAS-28) o ameritan el uso de resultados de laboratorio como VSG o PCR que en ocasiones no están disponibles el día de la valoración del paciente. El Clinical Disease Activity Index (CDAI) solo incluye variables clínicas que son el conteo de articulaciones dolorosas, articulaciones inflamadas y escalas visuales análogas de la actividad global de la enfermedad medidas por el paciente y el médico. Además de ser un método sencillo de realizar, se ha encontrado que es un instrumento valido con buena correlación con SDAI y DAS-28. La remisión se considera con valores de  $\leq 2.8$  y baja actividad a valores  $\leq 10$  (15).

En un estudio de cohorte donde se estudiaron 621 pacientes con AR utilizando los criterios de remisión del ACR modificados (se uso de forma transversal sin incluir tiempo, (mACR), el DAS-28, el SDAI y el CDAI en dos visitas consecutivas se encontró remisión en alguna de las dos visitas en el 33.5% por SDAI o CDAI; de 42.7% por DAS 28 y de 38.6% por mACR. La concordancia entre instrumentos medida por Kappa fue muy buena entre SDAI y CDAI, buena entre DAS28 y SDAI o CDAI y moderada entre mACR y los otros tres índices. La remisión sostenida solo se observo del 17 al 20% de los pacientes. Aparentemente el SDAI y el CDAI son más estrictos para clasificar remisión que el DAS-28. El área bajo la curva es de 0.952 (IC95% 0.871-1.033) para SDAI; de 0.946 (IC95% 0.854-1.037) para CDAI y de 0.942 (IC95% 0.863-1.021), para DAS-28, todas con diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) (16-17). En el 2011 se realizó una reunión de consenso del ACR/EULAR para definir remisión en AR y generaron una definición booleana en donde el paciente debe reunir todos los siguientes puntos en cualquier momento: 1) articulaciones dolorosas  $\leq 1$ ; 2) articulaciones inflamadas  $\leq 1$ ; 3) PCR  $\leq 1$  mg/dl y 4) valoración global de la enfermedad por el paciente  $\leq 1$  (en una escala de 0-10). Solo incluye el conteo articular de 28 articulaciones y es más estricto y realizable que otros previos y aunque esta definición fue creada con datos clínicos, aun se necesita validar en la práctica convencional.(18). Al comparar 4 definiciones de remisión en AR en 1086 pacientes se encontró una remisión sostenida a 1 año en 16.1% por DAS28 ( $< 2.6$ ), de 4.2% por SDAI ( $< 3.3$ ), de 5.5% por CDAI ( $< 2.8$ ) y de

8.8% por definición del ACR/EULAR (19). En el estudio IMPROVED realizado en 610 pacientes con AR temprana o con artritis indiferenciada que recibieron tratamiento con MTX 25 mg a la semana y prednisona 60 mg/día con esquema de reducción hasta 7.5 mg/día en 7 semanas, a los 4 meses el 60% de los pacientes alcanzaron la remisión. En el estudio HONOR con uso de adalimumab + MTX después de 1 año de retiro del biológico en 197 pacientes, se mantuvieron con DAS28 <2.6 el 48% y DAS28 < 3.2 el 62%. Hubo recaída en 31% de los pacientes y esta remitió con el reinicio del biológico (20). En el estudio DREAM en 187 pacientes con AR y uso de tocilizumab por 4 años se registró mínima actividad de la enfermedad (MAE) en 13.4%; remisión completa sin FARMES en 10% durante 52 semanas de seguimiento (21). En el tratamiento con FARMES cuando se implementa el treat to target se logra la remisión a 12 meses en 70.5% y a 24 meses en el 74% (22). En el estudio CAMEO realizado en 258 pacientes con AR en tratamiento con monoterapia con etanercept (98 pacientes) o terapia combinada con etanercept + MTX (107 pacientes) se reportó remisión a los 12 meses en 41% y 56% respectivamente y a los 24 meses en 34% y 37% respectivamente (23). En los registros CORONA y NINJA se reportó remisión en base a CDAI en 28.1% y 22.7% respectivamente. El estudio BeST a 10 años de seguimiento reportó un DAS <1.6 en 50% de los pacientes con monoterapia secuencial, 46% en terapia escalonada, 57% en tratamiento intensivo tipo COBRA y 56% en tratamiento con biológico. El estudio ESPOIR (n=732) y COMEDRA (n=948) utilizando la definición de remisión del ACR/EULAR reportaron una prevalencia de remisión de 13.4% y 8.3% respectivamente. En el estudio CARDERA se encontró una mayor probabilidad de remisión entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado con tres fármacos comparados con monoterapia (33% vs 18%). Los factores asociados a una buena respuesta al tratamiento fueron el sexo masculino (OR 2.99 IC95% 1.01-8.90 p=0.049); una edad >50 años (OR 4.95 IC95% 1.66-14.75 p=0.004); menos de 6 articulaciones dolorosas (OR 2.71 IC95% 1.11-6.60 p=0.028); factor reumatoide positivo (OR 2.28 IC95% 1.08-4.85 p=0.032) y aCCP positivo (OR 2.99 IC95% 1.29-6.97 p=0.011)(24).

En cuanto a progresión radiográfica se ha descrito el daño articular como una de las medidas de desenlace más importantes en ensayos clínicos y estudios observacionales, así como en la práctica diaria. El daño radiológico es el resultado de la inflamación previa o concurrente de las articulaciones y se correlaciona con la discapacidad funcional. La inflamación articular tiene un curso variable mientras que el daño radiológico suele ser acumulado y puede progresar en ausencia de síntomas de inflamación. La progresión radiográfica es más frecuente en pacientes con recaídas que en aquellos con remisión sostenida con un aumento de más de 5 puntos en el índice de Sharp/van der Heidje en 23% y 7% respectivamente. El aumento de excreción urinaria de marcadores de resorción ósea (piridolina, desoxipiridolina, N-terminal telopéptido y C-terminal telopéptido) correlacionan con el daño radiológico. La relación del receptor activador del factor nuclear kappa B ligando (RANKL)/osteoprotegerina (OPG) es una medida de activación de osteoclastos y se asocia con progresión radiográfica a largo plazo, independientemente de la inflamación articular. El uso de resonancia magnética o USG permiten detectar anomalías de forma incipiente y documentar daño articular en periodos de tiempo más cortos (25). En un estudio con USG musculoesquelético realizado en 1980 articulaciones, se encontraron alteraciones en

1329 (67.1%) en escala de grises y en 410 articulaciones (20.7%) en Doppler poder.

El grupo de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) recientemente propuso definiciones preliminares de mínima actividad de la enfermedad (MAE) concepto introducido ante la evidencia de que la remisión en AR es poco frecuente (26). Del 20% a 48% de pacientes con AR reúnen criterios de MAE entre 6 a 24 meses de seguimiento y tienen calificaciones bajas de HAQ-DI y de índices radiográficos. Existen dos definiciones de MAE; la primera en base a un DAS 28  $\leq 2.85$  y la segunda en base a un grupo de definiciones siendo necesario la presencia de 5 de 7 criterios que se enlistan a continuación:

- 1) EVA de dolor (0-10)  $\leq 2$ ;
- 2) Número de articulaciones inflamadas (0-28)  $\leq 1$ ;
- 3) Número de articulaciones dolorosas (0-28)  $\leq 1$ ;
- 4) Health Assessment Questionnaire (HAQ)  $\leq 0.5$ ;
- 5) Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA 0-10)  $\leq 1.5$ ;
- 6) Valoración global de la enfermedad por el paciente (EVA 0-10)  $\leq 2$ ;
- 7) VSG  $\leq 20$  (27)

Además, los pacientes que no tengan articulaciones inflamadas ni dolorosas y tengan una VSG  $\leq 10$  deberán también ser considerados con MAE.

### **Recaídas y factores asociados:**

Existen dos términos asociados a este concepto: la reactivación que se define como el regreso de la actividad de la enfermedad después de un tiempo libre de la misma y recaída que se define como el incremento substancial de la actividad de la enfermedad que amerita hacer cambios en el tratamiento (OMERACT RA flare definition working group) (28). Las recaídas son frecuentes en pacientes con AR. Estas recaídas causan malestar y disminución de la calidad de vida de los pacientes y requieren de una intervención médica para revertir las manifestaciones agudas de la enfermedad. Se calcula que en promedio los pacientes tienen  $2.43 \pm 1.75$  recaídas al año, aunque con el uso de fármacos modificadores de la respuesta biológica estas pueden disminuir a menos de una al año (29). En una revisión de 6 ensayos clínicos controlados que incluyeron 501 pacientes con AR y monoterapia con buena respuesta clínica y discontinuación de FARMES, se reportó recaída en 43/248 (17%) en los pacientes que mantuvieron el tratamiento y en 117/253 (46%) en los que suspendieron el tratamiento. La recaída fue revertida con el reinicio de FARMES. Los factores asociados a la recaída fueron los niveles elevados de FR y aCCP (30). En una revisión de la literatura que incluyó 81 artículos y 7 resúmenes de congresos se recabaron los datos de 4 grandes estudios (BRIGTH, PRESERVE, OPTIMA y DOSERA) de pacientes con AR y uso de anti TNF, se reportaron recaídas en un rango del 19-87% en el grupo que suspendió tratamiento y del 9 a 48% en el grupo que mantuvo tratamiento. El riesgo de recaída posterior a la suspensión del tratamiento fue de 1.97 (IC 95% 1.12-3.47) (31). En el registro BRASS hubo al menos una recaída en los últimos 6 meses antes del inicio del estudio en el 74%. Durante el estudio 54 a 57% tuvieron recaídas y 30% de los que estaban en remisión recayeron. La duración de las recaídas fue de más de dos semanas en el 30%, de 1-2

semanas en el 13% y de menos de una semana en el 57%. El 40% de los pacientes tuvieron cambios en sus medicamentos durante la recaída, 16% tuvieron cambios en los medicamentos y uso estrategias no farmacológicas y 26% no realizó cambios al tratamiento durante la recaída (32).

Recientemente se diseñó un cuestionario para medir recaídas en AR (FLare Assessment in Rheumatoid Arthritis o FLARE) que ha sido probado en 99 pacientes, pero aún no ha sido validado de forma adecuada (33).

La presencia de factor reumatoide y anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico son predictores de mayor daño radiológico y de persistencia de la actividad de la enfermedad.

Las manifestaciones extra-articulares y comorbilidades pueden influir el curso y desenlace de la enfermedad, además de que afectan la calidad de vida y pueden disminuir la supervivencia. Dentro de las manifestaciones extra-articulares se encuentran los nódulos reumatoides, neumopatías, pleuritis, pericarditis, vasculitis, síndrome de Felty, neuropatías y manifestaciones oftalmológicas. Algunas otras complicaciones pueden ser secundarias al tratamiento como úlceras y sangrado gastrointestinal y daño hepático. Otras comorbilidades asociadas como la cardiopatía isquémica (en los pacientes con AR hay un incremento del riesgo de infarto de miocardio de 2 a 4 veces comparado con controles y ocasionado por aterosclerosis acelerada) y otras comorbilidades no asociadas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, infecciones, etc. pueden aumentar la morbimortalidad y actividad de la enfermedad.

La variabilidad genética: los polimorfismos genéticos pueden influir en la gravedad de la inflamación articular, daño y manifestaciones extra-articulares. La presencia del epítipo compartido (secuencia de aminoácidos del 70 a 74 en la tercera región hipervariable del DR $\beta$ 1 QK/RRAA) asociado a los alelos HLA-DR4 y HLA-DR1 confiere una mayor susceptibilidad a la enfermedad; mientras que la secuencia DERRA en el alelo HLA-DR6 se asocia con protección.

Otros factores de mal pronóstico son la presencia de erosiones óseas tempranas, una edad de inicio tardía, un nivel de educación formal bajo y un enfrentamiento pasivo de la enfermedad (1,3).

**Uso de glucocorticoides en AR:** Desde 1948 en que Philip S Hench utilizó por primera vez la cortisona con éxito en el tratamiento de pacientes con AR, los GC se han convertido en medicamentos de uso frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas, aunque aun persisten muchas controversias en cuanto a su uso y en algunos casos se utilizan esquemas inadecuados o sin una indicación precisa (34-38).

En EUA el 75% de pacientes con AR usan GC de forma regular mientras que en Europa el porcentaje de uso es de alrededor del 25%. En países en desarrollo los GC son de uso común debido a que son baratos y de venta libre (39,6).

Debido a los numerosos efectos adversos asociados al uso de GC en muchas ocasiones tanto médicos como pacientes evitan su uso o solamente los utilizan como una terapia "puente" mientras los FARMES actúan, e incluso existe el dogma de que los GC sistémicos causan un alivio sintomático temporal, pueden provocar dependencia y que el tratamiento crónico causa eventos adversos (EA) inaceptables. Además, no existen estudios a largo plazo que precisen su eficacia; no se ha delimitado la dosis "umbral" asociada a la aparición de los EA y existe una variación muy amplia en los patrones de uso de estos fármacos. A pesar de lo anterior los GC frecuentemente son

empleados en el tratamiento de la AR sobre todo cuando la enfermedad esta muy activa o tiene manifestaciones extra-articulares como vasculitis; en caso de embarazo o lactancia, ancianos y en pacientes en quienes la administración de AINES este contraindicada o sea muy riesgosa (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hemorragia del tubo digestivo, etc) (37,40,41).

En un estudio poblacional realizado en Alemania en 8107 pacientes de consulta externa con AR se reportó que el uso de GC sistémicos fue del 60%. En el 51% usaban dosis  $\leq 7.5$  mg/día; solo en el 1.1% fueron utilizados como monoterapia y el resto en combinación con algún FARME y 37% recibían de forma concomitante un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La combinación con FARMES fue de 81% con inhibidores de factor de necrosis tumoral (TNF), 80% con ciclosporina A, 77% con leflunomida, 63% con MTX y 55% con sulfasalazina. Por otro lado, el 63% de los pacientes que utilizaban GC estaban recibiendo algún tratamiento contra osteoporosis(42). En dos revisiones recientes se encontró que los EA se asocian de forma directamente proporcional a la dosis empleada y el tiempo de uso. Al parecer el uso de dosis bajas de GC en AR, bajo un monitoreo adecuado pueden ser seguras, e incluso su uso durante los primeros 6 meses del tratamiento puede ser benéfico al retrasar la progresión radiológica (6, 36). El efecto de los GC sobre el proceso inflamatorio es inmediato, pero sobre las erosiones el efecto se observa después de un periodo de tiempo más prolongado. Además, las guías de tratamiento de AR de 1996 del ACR recomiendan usar dosis bajas de GC ( $\leq 10$  mg/día de prednisona) para el alivio de síntomas en pacientes con AR activa (43).

En el estudio Cobra se utilizó prednisolona a dosis de 60 mg/día con disminución gradual hasta 7.5 mg/día en 7 semanas en combinación con MTX y sulfasalazina comparados con uso de sulfasalazina sola demostrando de manera significativa disminución de la progresión radiológica a un año y a 4.5 años en el grupo de tratamiento con GC (aumento de 5.4 puntos /año en el índice de Sharp en el grupo de tratamiento combinado vs 8.6 puntos /año en el grupo control) (44). En el estudio Utrecht el uso de GC disminuyó la progresión radiográfica de manera significativa en los primeros 6 meses de tratamiento (45). En el estudio BeSt donde se compararon 4 estrategias de tratamiento en AR (monoterapia secuencial, terapia combinada escalonada, terapia combinada inicial con prednisona en dosis altas y esquema de reducción y terapia combinada con anti TNF); en los dos últimos grupos hubo menor progresión radiográfica y más rápida respuesta al tratamiento que en los primeros dos grupos (46).

En un meta análisis publicado en 1998 en donde se comparó el uso de dosis  $\leq 15$  mg/día de prednisolona con placebo se encontraron 10 estudios que demostraron superioridad del uso de prednisolona sobre placebo e incluso sobre AINES. Los autores concluyen que las dosis bajas de GC pueden utilizarse en pacientes con AR de forma segura a corto y mediano plazo y recomiendan su uso de forma intermitente sobre todo cuando la enfermedad no puede ser controlada por otros medios (35).

Otro factor importante del tratamiento con GC en AR es el horario de administración utilizado pues la secreción de citocinas inflamatorias sigue un ciclo circadiano por lo que la IL-6 tiene un pico matutino que se normaliza por la tarde o noche y posiblemente explique la presencia de rigidez matutina (RAM). En un estudio realizado en 26 pacientes con AR que fueron aleatorizados a



recibir dosis bajas de prednisona a las 2:00 am o a las 7:30 am se encontró que los que recibieron la dosis a las 2:00 am tuvieron de forma significativa menos RAM, menos articulaciones dolorosas, menores calificaciones en los índices de Lansbury y de Ritchie y niveles matutinos más bajos de IL-6 comparados con el grupo que recibió la dosis a las 7:30 am aunque en este grupo también hubo disminuciones significativas en la RAM y los niveles de IL-6 (47). En el estudio CAPRA-1 el uso de prednisona de liberación retardada (4 horas) administrada por la noche antes de dormir fue mejor que el uso de prednisona de liberación inmediata administrada por la mañana al despertar, al disminuir de forma significativa la duración de la rigidez articular matutina y sin diferencias en cuanto a seguridad entre ambos fármacos (48).

Un paciente con incapacidad funcional por poliartritis puede tener una mejoría rápida con el uso de GC. Frecuentemente la sinovitis recurre cuando los GC son suspendidos a pesar de recibir terapia con uno o varios FARMES, por lo que algunos pacientes con AR son funcionalmente dependientes de GC y tienen que continuar usándolos (5,6). Los pacientes que muestran una respuesta inadecuada a los GC pueden ser divididos en sensibles a GC y resistentes a GC. En AR estos subgrupos correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento. Existen reportes de que los pacientes con AR pueden ser resistentes al tratamiento con GC hasta en un 30% de los casos después de 3 a 6 meses. Los mecanismos moleculares de la resistencia a GC en pacientes con AR no se conocen por completo. Los posibles mecanismos de resistencia a los GC son:

- a) variaciones genéticas y polimorfismos del receptor de GC (resistencia primaria); aunque hasta el momento no existe un estudio basado en características genéticas de los pacientes con AR con resistencia a GC.
- b) la expresión de isoformas del receptor de GC (GCR), pues se sabe que los efectos de los GC están mediados por el  $GCR\alpha$  mientras que el  $GCR\beta$  tiene un efecto inhibitorio dominante (aunque existen controversias al respecto).  $GCR\beta$  está sobreexpresado en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con AR resistentes a GC por lo cual los GC no pueden inhibir la secreción de IL2 e IL4. También la sobreexpresión de la calcireticulina y del gen del HSP90 pueden interferir en la actividad transcripcional de los GC al afectar la dimerización del complejo GC/ $GCR\alpha$ . Otra posibilidad es la disminución en los niveles de mGCR.
- c) El estatus de la fosforilación del GCR: La activación de los miembros de la vía de MAPK como ERK, JNK y p38 generan inhibición de la actividad del  $GCR\alpha$  al desfosforilarlo y disminuir su vida media.
- d) Interacción entre factores de transcripción (alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular): Las citocinas pro-inflamatorias pueden activar vías como la AP-1, NF- $\kappa$ B, STAT y MAPK por lo que la sobreexpresión de estas disminuye la sensibilidad a GC.
- e) Alteraciones del medio de las citocinas: Varias citocinas in vitro pueden inhibir el efecto de los GC como las siguientes: IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  por sí solos y la combinación de IL-2 e IL-4 pueden aumentar la expresión del  $GCR\beta$ . La IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y la IL-6 actúan sinérgicamente bloqueando la inhibición celular mediada por GC de linfocitos T. La sobreexpresión de MIF por células mononucleares inhibe los efectos de los GC. Por otro lado, la IL-10 aumenta

la sensibilidad de las células mononucleares a dexametasona e inhibe la expresión de MIF por células T

- f) Expresión del gene de resistencia a multidrogas (MDR1) por linfocitos T de sangre periférica y otras células que pueden sacar de forma activa a los GC de las células. La expresión de MDR1 se ha visto elevada en linfocitos T de pacientes con AR, LES y enfermedad de Crohn
- g) Hormonas contrareguladoras: La sobreexpresión de prolactina en enfermedades inflamatorias por células mononucleares disminuye los efectos inmunosupresores de los GC, además la sobre producción local en sitios de inflamación de hormona liberadora de corticotropina tisular y sustancia P, así como la disminución en lipocortina o auto-anticuerpos contra la misma contribuyen con este fenómeno (4,49,50).

Por otro lado, existen pacientes hipersensibles al uso de GC que con dosis bajas o en corto tiempo desarrollan efectos adversos considerables. La hipersensibilidad a GC se estima en 6.6% de la población general, pero se sabe poco acerca de los mecanismos involucrados. (4)

En México existen pocos datos sobre el uso de glucocorticoides en pacientes con AR y otras enfermedades reumatológicas.

En una encuesta realizada de enero a diciembre de 2001 por una institución privada (Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades) para conocer las enfermedades más comunes y el uso de medicamentos entre los médicos generales y 19 diferentes especialidades en nuestro país se reportó que los GC solos o asociados fueron el 18º grupo terapéutico más prescrito por los médicos mexicanos con un total de 4'822,000 prescripciones (1.4% del total); siendo principalmente prescritos por los reumatólogos, los neumólogos, ortopedistas/traumatólogos, otorrinolaringólogos, oncólogos y neurólogos, con un promedio anual de prescripciones de 379, 311, 306, 174, 145 y 145 respectivamente. El médico general tuvo un promedio anual de prescripción de GC de 28 y el médico internista de 61 (51). En el año 2006 se emitieron cerca de 1'327,000 recetas que contenían GC en el país. El 21.1% fueron realizadas por el área de pediatría, 17.5% por medicina interna, 17.5% por medicina general, 13.5% por ortopedia y traumatología, 6.6% por reumatología, 6.2% por neumología, 5.7% por oftalmología, 4.9% por neurología y 7% por otras especialidades (38).

En un estudio previo (52) realizado en nuestro servicio en pacientes de primera vez de la consulta externa de reumatología, realizado en 800 pacientes se encontró que antes de ser valorados por el reumatólogo, el 58% había utilizado GC. Una vez valorado el paciente se concluyó que el uso de GC estaba correctamente indicado solo en el 14% y se encontraron efectos adversos aparentes en 20%. En los pacientes que estaban usando GC la primera prescripción fue realizada en el 59% por un médico general; en el 25% por un médico especialista; en el 10% por un familiar o amigo y en el 6% por un empleado de farmacia. El 78% (138/179) de pacientes con AR estaban utilizando GC. Los fármacos más utilizados fueron dexametasona en un 31%, betametasona en un 34% y prednisona en un 22%. La mayoría utilizó dosis bajas ( $\leq 7.5$  mg de prednisona o equivalente al día) (41%) y medias ( $>7.5$  pero  $< 30$  mg/d) (20%). Los efectos adversos se relacionaron con el tiempo de uso, la dosis diaria, dosis acumulada, vía de administración y la vida media biológica del GC.

En una encuesta de pacientes de consulta externa de reumatología realizada por Badía-Flores J et al, de 1943 pacientes, 630 (32.4%) usaban GC por vía sistémica o intraarticular. Las drogas más frecuentemente empleadas fueron prednisona en 39.7%, deflazacort en 30%, triamcinolona en 4%, metilprednisolona en el 3.8% y betametasona en el 2.2%. De 655 pacientes con AR, 361 utilizaban GC (55.11%), siendo los más frecuentes la prednisona en 42.7% y el deflazacort en 36.3% (53, 54).

En otra encuesta realizada a 61 reumatólogos miembros de la Sociedad Mexicana de Reumatología sobre el uso de GC en pacientes con AR, 89% aceptaron utilizar GC en el tratamiento de la AR. En la mayoría de los casos fueron utilizados como terapia puente (85%); durante recaídas (56%); ante la falla a AINES y FARMES (50%) y al fallar solo AINES (19%). Una observación importante fue que muchos de los pacientes que acudieron por primera vez al reumatólogo ya estaban recibiendo GC (~40%) por lo cual el médico se veía obligado a continuar la prescripción para evitar recaídas o síndrome de supresión esteroidea. Los fármacos por vía oral más utilizados fueron prednisona (92%) y deflazacort (69%) Mientras que por vía intramuscular los fármacos más utilizados fueron acetato de metilprednisolona (52%), dipropionato de betametasona (23%) y acetato de dexametasona (18%). No existe un criterio uniforme respecto a los esquemas utilizados, pues mientras algunos utilizan dosis única matutina, otros usan dosis fraccionadas. La mayoría los prescribe por vía oral, pero más de la mitad los indican por vía intramuscular y una tercera parte usa pulsos endovenosos y las dosis son muy variables (dosis promedio de 8.3 mg/día de prednisona con intervalos muy amplios desde 2.5 mg/día hasta 1 mg/kg de peso al día). Las cuatro razones por las cuales algunos reumatólogos no usaban GC fueron (11%) los efectos colaterales; el hecho de que una vez iniciados estos medicamentos resulta muy difícil suspenderlos; la falta de evidencia de que estos medicamentos sean modificadores de la enfermedad y finalmente la falta de apego por parte del paciente a las dosis prescritas (55). En otro reporte de pacientes con AR en 42/134 (34%) que utilizaban GC a una dosis promedio de 8.6 mg/día de prednisona (5-10 mg/día) en dosis matutinas durante un promedio de 17 meses con libertad para el uso de AINES y FARMES. Se encontró que durante un seguimiento de 20 meses que en ningún caso fue posible suspender exitosamente los GC y solo en 12 casos se logró disminuir la dosis, aunque no se analizan las causas (56).

**Esquemas de reducción de GC:** Los médicos frecuentemente utilizan GC para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes; lamentablemente se desconoce cual es la mejor forma de retirar los GC para evitar los riesgos de reactivación de la enfermedad, un síndrome de abstinencia o el de una insuficiencia adrenal aguda. Cuando en un paciente usuario de GC se logra estabilizar la enfermedad subyacente, el médico debe disminuir la dosis de GC a niveles fisiológicos o ligeramente suprafisiológicos. (no mayores de 7.5 mg/día de prednisona o equivalente); pero no existe un acuerdo de cómo hacerlo. No se ha establecido el papel de las pruebas de reserva funcional adrenal en el manejo del retiro de GC. Estas pruebas no son confiables para identificar a los pacientes que desarrollarán síntomas por el retiro de los GC o tendrán una insuficiencia adrenal aguda, ni tampoco han demostrado ser superiores al monitoreo clínico. Si los GC son retirados rápidamente puede precipitarse una recaída en enfermedades como la AR. Existe una enorme

variabilidad individual en la respuesta a los GC, por lo que algunos pacientes pueden tolerar mejor el retiro de los GC que otros. Por otro lado, algunos pacientes podrían nunca suspender el tratamiento y tener una dependencia a largo plazo de los GC (57).

**Pregunta de investigación:** ¿Qué factores pueden predecir recaídas en pacientes con AR con y sin uso de GC?

### **Planteamiento del problema y justificación.**

En los pacientes con AR son frecuentes las recaídas, pero se desconoce las causas específicas. Dentro de las posibles explicaciones se encuentran la actividad de la enfermedad, la inhibición del eje HHS, desarrollo de dependencia a los GC, mal apego al tratamiento o suspensión del mismo o la combinación de ellas. El conocer predictores de recaída en este grupo de pacientes permitirá prevenir las mismas.

### **Hipótesis alterna:**

Las recaídas en pacientes con AR se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad, el apego al tratamiento y son más frecuentes en pacientes sin uso de GC.

### **Hipótesis nula:**

Las recaídas en pacientes con AR no se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad, ni el apego al tratamiento y son menos frecuentes en pacientes sin uso de GC.

### **Objetivo principal:**

Identificar factores predictores de recaída en pacientes con AR y uso de GC.

### **Objetivos secundarios:**

Ponderar el efecto sobre las recaídas de factores como la actividad de la enfermedad, la integridad del eje HHS y/o la falta de apego al tratamiento.

### **Diseño y duración**

Estudio observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo y analítico (Cohorte) con seguimiento de 12 meses.

### **Sujetos y métodos.**

#### **Sujetos**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de AR (en base a los criterios del ACR de 1987) (58) de la consulta externa del servicio de Reumatología en un periodo de 3 meses y que cumplieron con los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con AR y criterios de remisión (ACR o DAS-28) o MAE por lo menos durante 12 semanas.
2. Con tratamiento estable con FARMES, AINES; GC y otros fármacos concomitantes por lo menos durante 3 meses.
3. Los pacientes podían estar usando biológicos de manera estable durante 3 meses por lo menos.
4. En los pacientes con uso de GC, debían tener dosis estable de no más de 10 mg al día de prednisona o equivalente por lo menos durante 4 semanas. En el grupo de pacientes sin uso de GC, debían no haber recibido ninguna dosis de GC por ninguna vía al menos 3 meses antes de su inclusión.
5. Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado (anexo I).

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que no sabían leer y escribir.
2. Con presencia de comorbilidades sin control adecuado.
3. Con procesos infecciosos activos.

**Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que retiraron voluntariamente su consentimiento;
2. Pacientes que no asistieron a más de dos visitas del seguimiento.

**Métodos.**

- 1) Antes de comenzar el estudio, se realizó una prueba piloto en 5 pacientes para determinar la consistencia y comprensión de las preguntas por los pacientes de los cuestionarios diseñados para determinar las características de uso de GC y en caso necesario hacer los ajustes pertinentes (En el anexo II se muestran los formatos de recolección de datos empleados).
- 2) Se validó al español el índice de gravedad del síndrome de Cushing (CSI) (anexo II) para una valoración más óptima del impacto del uso de GC. Inicialmente se probó en 30 pacientes con diferentes enfermedades reumáticas y uso de GC a dosis bajas, medias y altas (10 pacientes por grupo). Se reportó una alfa de Cronbach  $>0.40$  y un coeficiente de correlación intraclase de 0.895 entre 2 observadores. La concordancia interobservador tuvo una Kappa de 0.063 hasta 1.0 encontrándose que algunas variables tenían definiciones imprecisas (59). Se hicieron modificaciones en definiciones y el índice modificado se aplicó a 23 pacientes encontrándose una alfa de Cronbach  $>0.64$ . La concordancia interobservador mejoró con kappas de 0.54 a 1.0 y el coeficiente de correlación intraclase aumentó a 0.944. Se realizó un análisis de componentes principales demostrando que el índice tiene 3 dimensiones. Se reportaron calificaciones significativamente mayores en pacientes con síndrome de Cushing endógeno al compararlos con pacientes con síndrome de Cushing iatrógeno (60-61).

- 3) Para la medición de la adherencia al tratamiento se diseñó un cuestionario genérico para pacientes reumatológicos (TAQRDis) (Anexo II). Se hizo una prueba piloto en pacientes con diversas enfermedades reumatológicas para determinar la validez de apariencia y contenido. Después de un consenso de los investigadores para obtener el cuestionario definitivo, este se aplicó en otra prueba piloto y un estudio preliminar para realizar la validez de constructo, reproducibilidad, homogeneidad y sensibilidad y finalmente un análisis Rash para así obtener la versión definitiva que tiene 18 preguntas (9 para apego y 9 para alianza terapéutica). (62,63). Con la versión final se realizó un estudio de validación en 288 pacientes. El cuestionario tiene buena validez de apariencia y contenido. Se tarda en llenar 10 minutos. Se encontró un alfa de Cronbach de 0.75. El cuestionario tiene 5 dimensiones con por lo menos 2 ítems cada uno (a) apego y persistencia, b) confianza, c) acciones proactivas, d) toma de decisiones y e) comprensión de indicaciones). El punto de corte es de 22 puntos (64).

Durante la visita basal se recabaron datos demográficos y clínicos, se realizó una búsqueda y registro de manifestaciones extrarticulares y comorbilidades, se obtuvieron detalles acerca del uso de FARMES, GC y otros medicamentos concomitantes (anexo II).

Se obtuvieron radiografías de manos y pies en proyecciones AP y oblicuas para la realización del índice de Sharp modificado (anexo II) para determinar el grado de daño radiológico en la visita basal y a los 12 meses.

Los pacientes acudieron a valoración clínica cada 8 semanas por lo que se efectuaron 7 visitas (día 0, semanas 8, 16, 24, 32, 40 y 48) y en cualquier momento del estudio si había datos de recaída que fue considerado como desenlace. Una vez que se demostraba la recaída el paciente terminaba su participación en la cohorte.

El índice de Graffar (anexo II) para medir nivel socioeconómico se aplicó solo en la visita basal.

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio en la visita basal, a los 6 y 12 meses de forma calendarizada o bien en cuanto el paciente presentó datos de recaída:

ACTH y cortisol plasmáticos,  
Química sanguínea, potasio sérico  
Pruebas de función hepática y  
VSG o PCR.

Los cuestionarios e índices se aplicaron en la visita basal y a los 6 y 12 meses o en cuanto hubo recaída:

Para calidad de vida: SF36 (anexo II); para síntomas de depresión el BDI (anexo II) (llenados por el paciente). Para actividad de la enfermedad, DAS-28 y/o CDAI (anexo II), para la gravedad del síndrome de Cushing el CSI (anexo II)

Cada 2 meses o al momento de la recaída se aplicó CDAI para valorar actividad de la enfermedad. Para capacidad funcional HAQ-DI (anexo II); y cuestionarios específicos para medir apego y enfrentamiento (anexo II) (tabla 1). En el gráfico 1 se muestra el diseño del estudio y distribución de los pacientes. En la tabla 2 se enlistan la variable dependiente, las variables independientes y las variables intervinientes.

Procedimiento	mes0	mes2	mes4	mes6	Mes8	Mes10	Mes12	Recaída en visita no programada
Consentimiento informado	X							
Revisión médica	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiografías	X						X	
Laboratorios								
Cortisol/ACTH	X						X	X
QS	X			X			X	X
BH	X			X			X	X
Potasio sérico	X			X			X	X
PFH	X			X			X	X
VSG/PCR	X			X			X	X
Cuestionarios e índices								
DAS-28	X			X			X	X
CDAI	X	X	X	X	X	X	X	X
HAQ-DI	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36	X			X			X	X
CSI	X			X			X	X
SvH	X						X	
Apego	X	X	X	X	X	X	X	X
Enfrentamiento	X						X	X
BDI	X			X			X	X
Graffar	X							

**Tabla 1: Calendario de procedimientos y observaciones del estudio.**



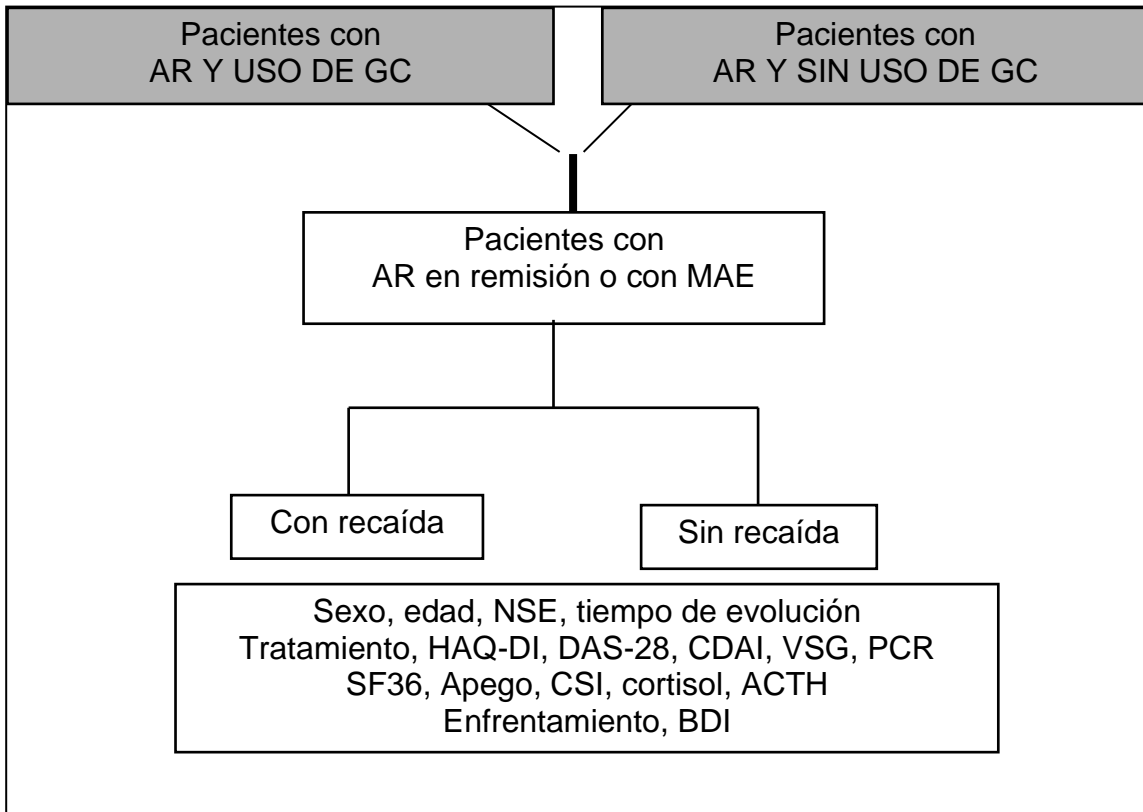


Gráfico 1: Diseño del estudio

### Cálculo del tamaño de muestra:

El cálculo del tamaño de muestra se hizo con la fórmula para estimación de dos grupos con base en la diferencia de dos proporciones. En la referencia 29 se encontró que las recaídas se presentan por lo menos una vez al año en 80/88 pacientes (91%) antes de recibir tratamiento con etanercept (2.43 ± 1.75 recaídas por año), mientras que posterior al inicio del biológico disminuye la frecuencia a 50/88 pacientes (57%) con una media de 0.94 ± 1.07 recaídas al año. Aplicando la fórmula de

$n = 2 [ (z_{\alpha} \sqrt{P1(1-P1)(1/q_1+1/q_2)} + Z_{\beta} \sqrt{P1(1-P)(1/q_1) + P2(1-P2)(1/q_2)})^2 / (P1-P2)^2 ]$ , con alfa de 0.05, poder 0.80 entonces:

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 0.84$

$P1 = 0.57$  y  $P2 = 0.91$  con una diferencia de 0.34

así: se obtienen 17 pacientes por grupo.

Debido a que este trabajo está basado en tratamiento con FARMES biológico y en nuestro medio no está disponible se realizó otro cálculo de tamaño de muestra basándonos en datos de pacientes con uso predominante de FARMES tradicionales. En un estudio realizado por Bechman y colaboradores (84) para describir asociaciones y predictibilidad de las recaídas en pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad, en el seguimiento a un año. Reportaron que 46/152 pacientes (30%) tuvieron al menos una recaída. De tal manera que 30% tuvieron recaídas, 70% se mantuvo en estatus de mínima actividad, con una diferencia de 40%. Utilizando la misma fórmula de estimación por

diferencia de dos proporciones se obtiene un tamaño de muestra de 19 pacientes por grupo  
 Debido a las pérdidas de pacientes esperadas se incluyeron 25 pacientes por grupo, para un total de 50 pacientes.

<b>Tipo de variable</b>	<b>Variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Dependiente</b>	Recaída	ACR, DAS28 o MAE
	<b>Independientes</b>	Actividad de la enfermedad
<b>Intervenientes</b>	Daño radiográfico	Sharp modificado.
	Eje HHS	Cortisol, ACTH, CSI
	Apego a tratamiento	Cuestionario específico
	Nivel socioeconómico	Graffar
	Sexo	Masculino/femenino
	Edad	Años
	Tiempo de evolución	Años
	Limitación funcional	HAQ-DI
	Calidad de vida	SF-36
	Enfrentamiento	Cuestionario específico
	Dosis de GC	Altas, medias y bajas
	Dosis acumulada	Miligramos
	Tiempo de uso	Meses
Depresión	BDI	

Tabla 2: Definición operacional de las variables

## **Análisis estadístico**

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión utilizando medias y desviación estándar para variables dimensionales y frecuencias para variables nominales y ordinales. Se realizaron pruebas de sesgo y curtosis para determinar normalidad de las variables. En caso de no tener distribución normal, se emplearon medianas y rangos como medidas de resumen. Para las comparaciones se usaron prueba de t y ANOVA para variables con distribución normal y Chi cuadrada (o Prueba exacta de Fisher) o pruebas de Kruskal Wallis o U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. La significancia estadística se consideró menor a 0.05. Con las variables significativas se construyó un modelo de análisis multivariado para identificar los factores asociados a recaídas. Para los factores estadísticamente significativos se determinó el riesgo relativo.

## **Aspectos éticos y de bioseguridad**

El manejo de los datos es confidencial. El estudio únicamente conllevó el riesgo de una venopunción en tres ocasiones y mínima exposición a Rayos X debido a la toma de RX de manos y pies en dos ocasiones. Se tomaron en cuenta las normas nacionales e internacionales para investigación en seres humanos. (Secretaría de Salud, Declaración de Helsinki, OMS). Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

## Resultados:

**Características sociodemográficas:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de AR de la consulta externa de reumatología en un período de 3 meses (en el HGM se dan alrededor de 4500 consultas por año). Todos los pacientes estaban recibiendo el tratamiento elegido por su médico tratante. Se refirieron 130 pacientes con AR para el estudio. Una vez valorados se excluyeron 55 ya que no completaron los criterios de remisión o MAE. De los 75 pacientes restantes, 15 fueron eliminados ya que 10 no aceptaron participar y 5 no contaban con expediente completo. Los 50 pacientes restantes entraron al estudio al completar criterios de inclusión y exclusión. 25 pacientes con uso de GC y 25 sin uso de GC (gráfico 2). El 20% de los pacientes perdieron una visita de seguimiento, pero no fue necesario eliminar a ninguno y el 100% completo el seguimiento a un año.

Los pacientes fueron clasificados con AR progresiva en 19 (38%), AR intermitente en 29 (58%) y AR agresiva en 2 (4%). En la tabla 3 se muestran las características sociodemográficas de los pacientes con y sin recaídas, sin encontrarse diferencias significativas.

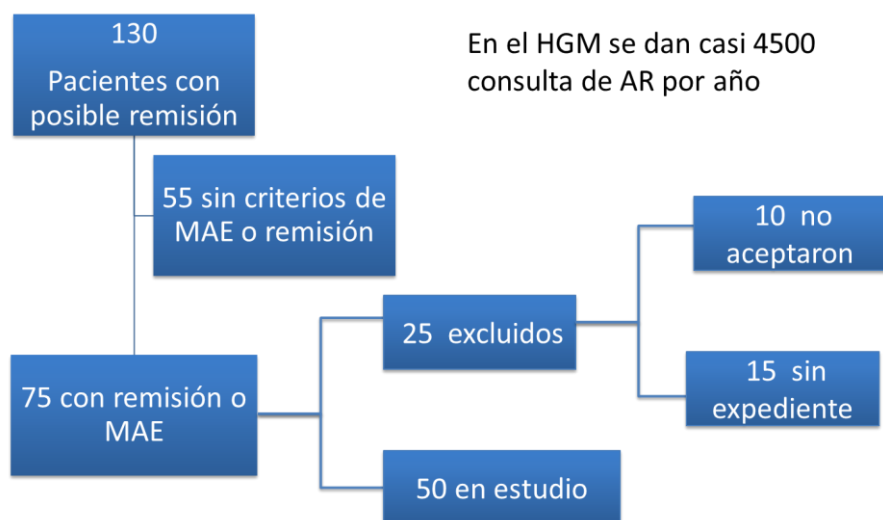
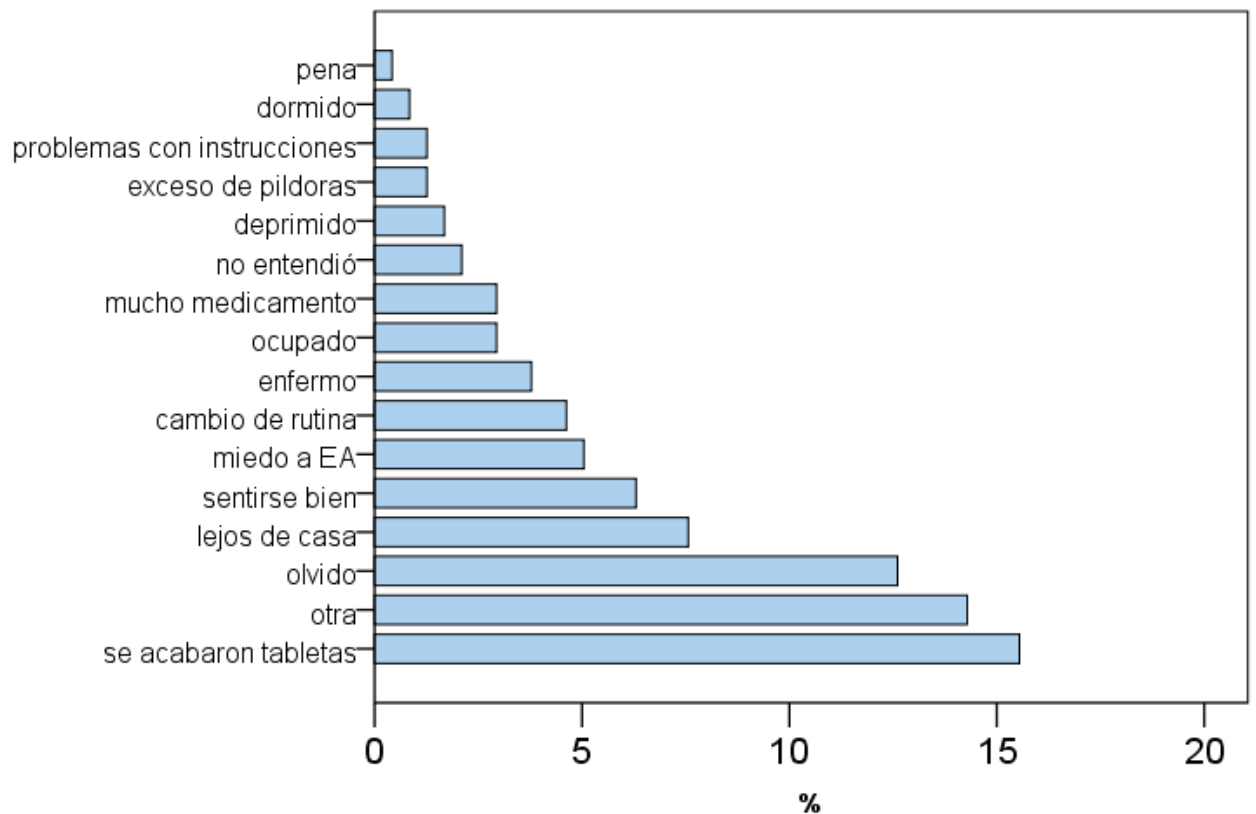


Gráfico 2: Distribución de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
Edad X(DE)	45 (3.91)	40.23 (14.30)	46.78 (13.28)	0.163
Sexo fem n(%)	47 (94%)	12 (92.3)	35 (94.6)	0.172
Escolaridad X(DE)	8.61(3.25)	10.3 (1.93)	8.01 (3.6)	0.052
ICC X(DE)	0.86 (0.06)	0.84 (0.09)	0.86 (0.46)	0.165
IMC X(DE)	24.43 (3.88)	24.06(4.98)	24.55 (3.48)	0.695
NSE X(DE)	14 (1.43)	13.62 (1.93)	14.14 (1.49)	0.263

Tabla 3: Características sociodemográficas de pacientes con AR con y sin recaída. ICC= índice cintura-cadera, IMC= índice de masa corporal, NSE= Nivel socioeconómico.

**Características del apego y la alianza terapéutica:** En promedio los pacientes utilizaron  $5 \pm 2$  medicamentos como tratamiento y el índice de apego fue de  $0.78 \pm 0.22$ . El apego  $>80\%$  se encontró en 25 pacientes (67.6%) de los que no recayeron y solo en 3 pacientes (23.1%) de los que recayeron ( $p=0.005$ ). La persistencia fue adecuada sólo en el 38%. El 8% reportó seguir el horario de sus medicamentos de forma correcta, 22% la mayor parte del tiempo, 10% la mitad del tiempo, 28% algunas veces y el 32% nunca respeta el horario. En la gráfica 3 se muestran las causas más frecuentes de suspensión del tratamiento, siendo las más frecuentes por olvido o por que se terminaron las tabletas. El 28% de los pacientes refirió no poder comprar todo su medicamento. En cuanto a la alianza terapéutica el 90% refirió que su consulta duraba  $\leq 10$  minutos. El 94% de los pacientes recibían explicación de su receta y el 96% refirió entender las indicaciones. El 90% tenía la confianza para preguntar cuando tenían dudas. El 92% sigue las recomendaciones no farmacológicas hechas por su médico; el 32% busca información sobre su enfermedad sobre todo en internet. El 70% de los pacientes refirieron que cuando no están de acuerdo con alguna indicación lo comentan con su médico, aunque un 12% cambia el tratamiento y no avisa.

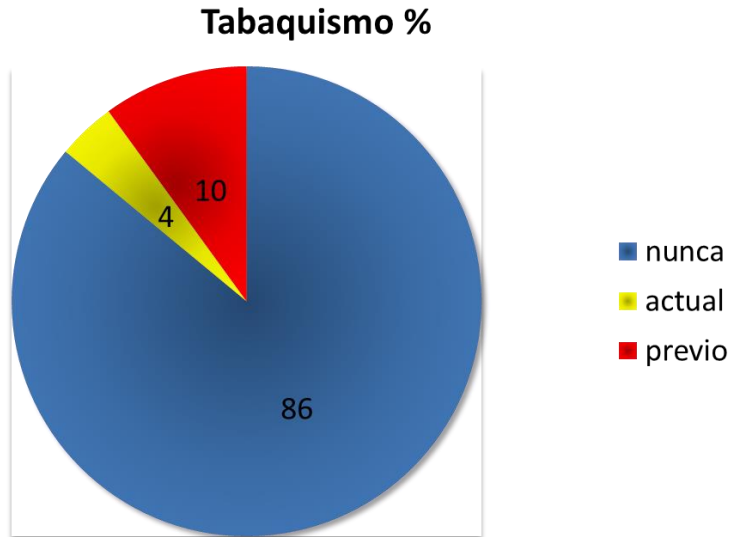


Gráfica 3: Causas de suspensión del tratamiento en pacientes con AR.

**Efecto de los GC sobre el eje HHS y manifestaciones clínicas:** Ningún paciente tuvo datos de insuficiencia suprarrenal con ACTH de  $27.67 \pm 10.01$  mg/dl y cortisol de  $22.36 \pm 12.9$  mg/dl (ambos en rangos normales). El CSI tuvo una mediana de 1 (0-4) en la visita basal y no tuvo cambios en la visita final. La media del puntaje en pacientes sin uso de GC fue de  $0.52 \pm 0.59$  y en los pacientes con uso de GC fue de  $1.12 \pm 0.93$  ( $p=0.009$ ). No hubo diferencias significativas del puntaje del CSI entre los pacientes con recaída y sin recaída.

**Características clínicas:** En la tabla 4 se observan características clínicas y de tratamiento de los pacientes con y sin recaídas siendo las únicas asociaciones significativas el uso de GC y el apego mayor del 80%. El factor reumatoide fue positivo en 48 (96%) de los pacientes con mediana de 423.5 (9.8-5510) UI/ml y la VSG de  $19.4 \pm 8.3$  mm/h.

**Tabaquismo:** el 86% nunca fumó, 10% refirió tabaquismo previo y solamente el 4% tenía tabaquismo actual (gráfica 4).



Gráfica 4: Frecuencia de tabaquismo en los pacientes con AR.

Variable	Total N= 50	Con recaída N= 13	Sin recaída N= 37	P
Edad de inicio X(DE)	33.75 (10.75)	35.05 (10.45)	30.08 (11.16)	NS
Uso FARMES n(%)	48 (96)	12 (92.3)	36 (97.3)	NS
Uso GC n(%)	25 (50)	8 (61.5)	18 (48.6)	0.041
Uso biológicos n(%)	1 (2)	1	0	
Uso AINES n(%)	48 (96)	12 (92.3)	36 (97.3)	NS
Uso analgésicos n(%)	45 (90)	11 (84.6)	34 (91.9)	NS
Apego >80% n(%)	28 (56)	3 (23.1)	25 (67.6)	0.005

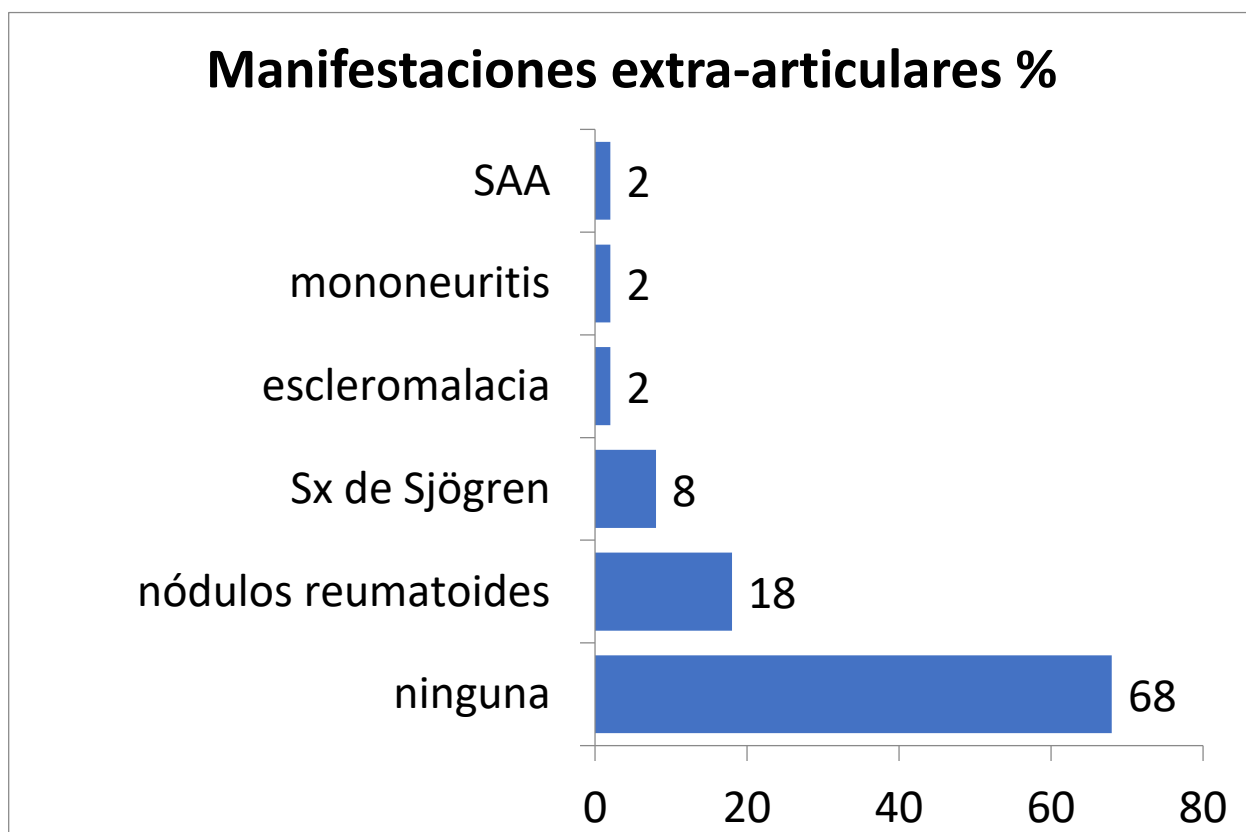
Tabla 4: Características de los pacientes con AR, con y sin recaídas.

**Características del tratamiento:** 25 pacientes usaban GC, con uso de prednisona a dosis promedio de  $7.3 \pm 3.4$  mg/día (2.5 a 10 mg/día). Con el uso de FARMES solo 2 pacientes estaban en remisión sin tratamiento (4%), 15 pacientes (30%) con monoterapia y el resto (66%) con terapia combinada. El MTX fue el fármaco más utilizado en 45 pacientes (90%) a dosis de  $10.7 \pm 4.4$  mg por semana, los antimaláricos (cloroquina) se utilizaron en 24 pacientes (48%) a dosis promedio de  $165 \pm 49$  mg al día. La sulfasalazina fue empleada en 31 pacientes (62%) a dosis promedio de  $1567 \pm 570$  mg/día. La leflunomida fue usada en 5 pacientes (10%) a dosis de  $20 \pm 5.3$  mg/día. Solo un paciente

estaba recibiendo etanercept a dosis de 25 mg sc 2 veces a la semana. La mayoría usaba AINES y analgésicos por razón necesaria en caso de dolor. (tabla 4)

**Manifestaciones extra-articulares:** solo se reportaron en 16 pacientes (32%) siendo la más frecuente los nódulos reumatoides en 9 (18%), cuatro (8%) con síndrome de Sjögren, una (2%) con escleromalacia, una (2%) con mononeuritis óptica y una (2%) con subluxación atlanto-axial. (gráfica 5)

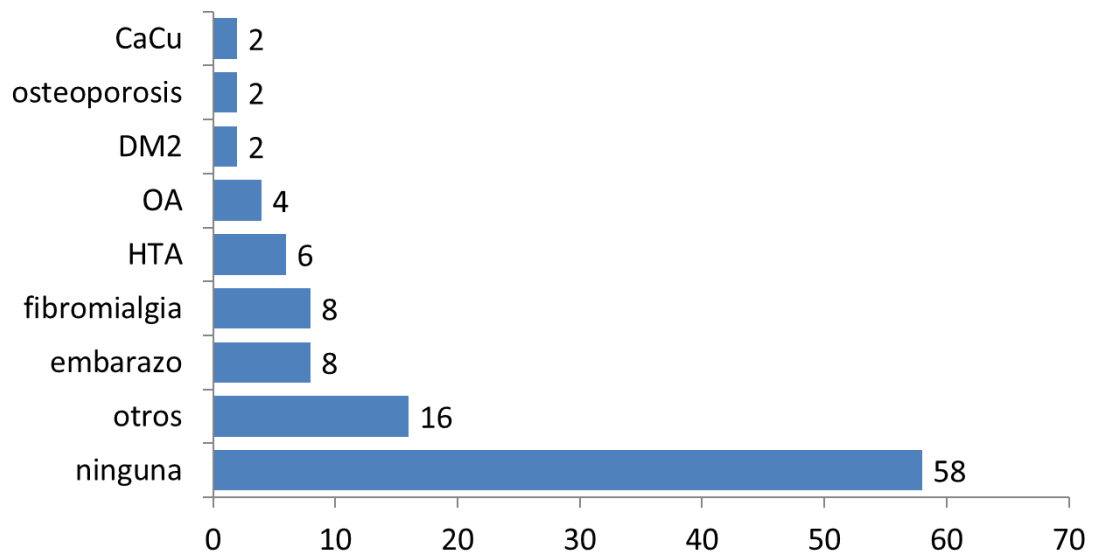
**Comorbilidades y otras condiciones asociadas:** En la gráfica 6 se observan las comorbilidades asociadas, siendo lo más frecuente la fibromialgia en 4 (8%) pacientes, el embarazo en 4 (8%) y la hipertensión arterial en 3 (6%).



Gráfica 5: Frecuencia de manifestaciones extra-articulares en pacientes con AR. SAA= Subluxación atlanto-axial



### Comorbilidades %



\*otros: crisis convulsivas, Virus del papiloma humano, hipoglucemia reactiva, tendinitis del manguito rotador, dermatosis, nefrectomía x litiasis, quiste sinovial, Síndrome de túnel del carpo.

Gráfica 6: Porcentaje de comorbilidades en los pacientes con AR. CaCu: cáncer cervicouterino, DM2: diabetes mellitus tipo 2, OA: osteoartrosis y HTA: hipertensión arterial.

**Criterios de remisión o MAE:** Los 50 pacientes (100%) tenían criterios de MAE; con base en la definición del DAS28 de menos de 2.85 solo 44 (88%) tenían MAE. Solo 39 (78%) pacientes tenían criterios de remisión del ACR y 31(62%) con DAS28 <2.6. En las gráficas 7 y 8 se observan las frecuencias en que cada uno de los criterios de MAE y de remisión fueron alcanzados por los pacientes del estudio.

## Criterios de mínima actividad de la enfermedad

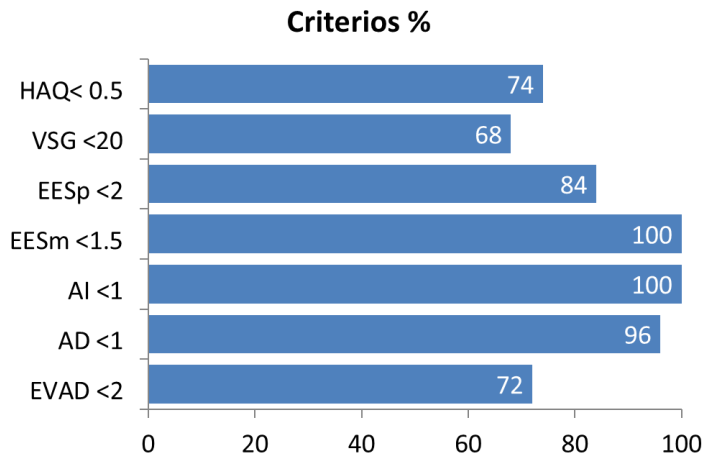


Figura 7: frecuencia en que los pacientes alcanzaron cada uno de los criterios de mínima actividad de la enfermedad. HAQ= Health assessment questionnaire, VSG= velocidad de sedimentación globular, EESp= escala del estado de salud del paciente, EESm = escala del estado de salud del médico, AI= articulaciones inflamadas, AD= articulaciones dolorosas, EVAD= escala visual análoga de dolor.

## Criterios de remisión ACR

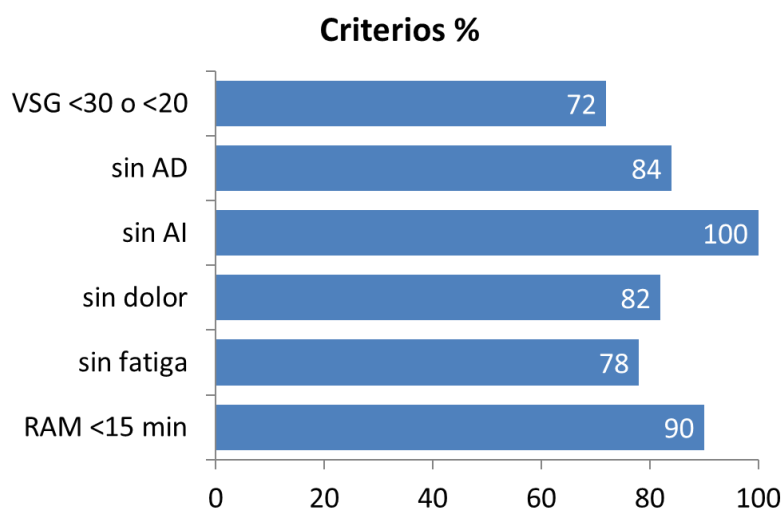


Figura 8: frecuencia en que los pacientes alcanzaron cada uno de los criterios de remisión del ACR. VSG= velocidad de sedimentación globular, AI= articulaciones inflamadas, AD= articulaciones dolorosas, RAM= rigidez articular matutina.

La duración de la remisión en promedio fue de  $580.4 \pm 273$  días. La recaída se presentó en 13 pacientes (26%). La mayoría en los primeros 4 meses (11), una más a los 8 meses y la última a los 12 meses (gráfico 9 y 10). En la mayoría de los casos con el ajuste del tratamiento los pacientes mejoraron, pero no regresaron a la condición basal en el momento de la finalización del seguimiento.

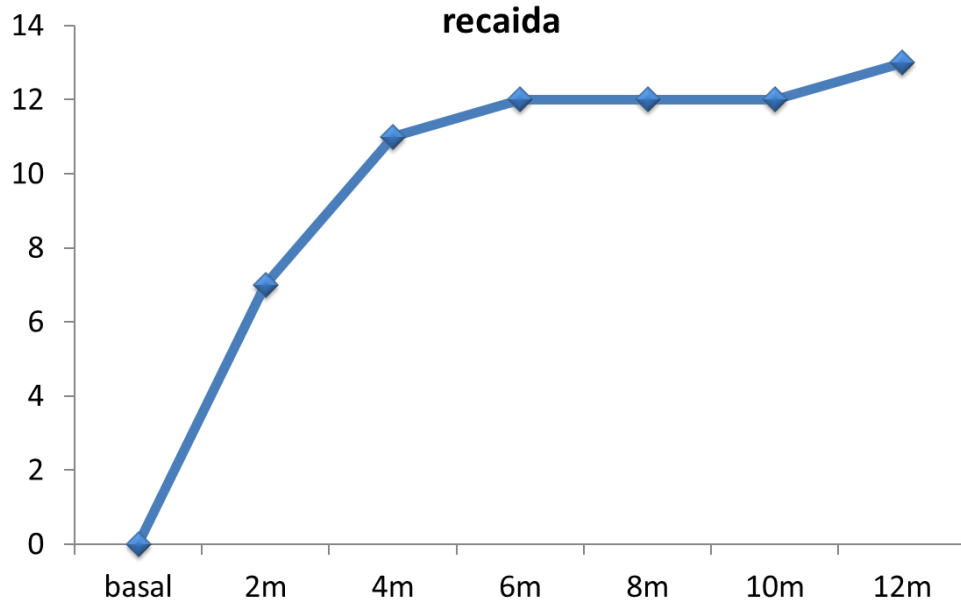
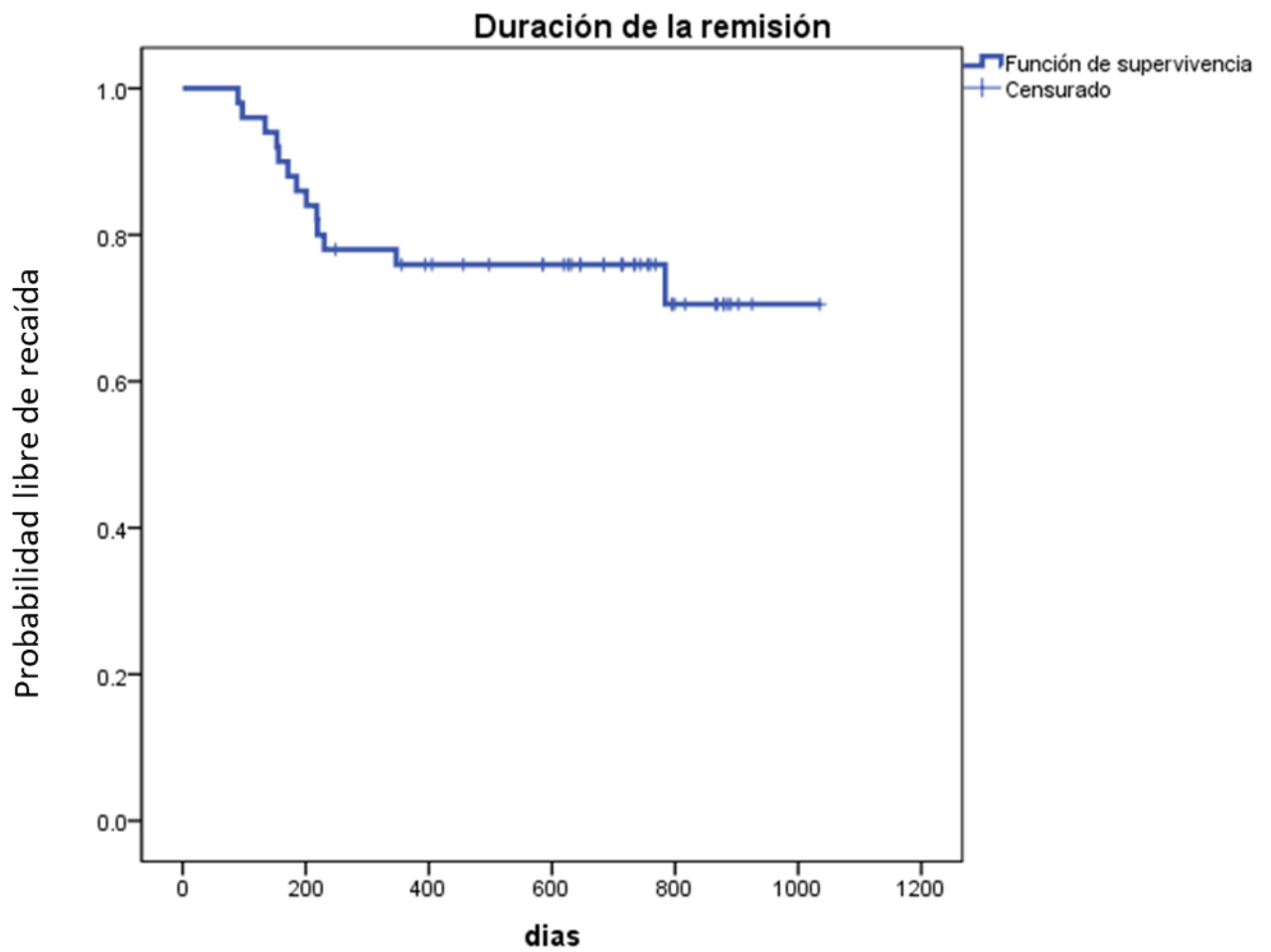


Gráfico 9: Recaídas en los pacientes con AR en el seguimiento a un año. Los puntos expresan el número acumulado de pacientes con recaída.

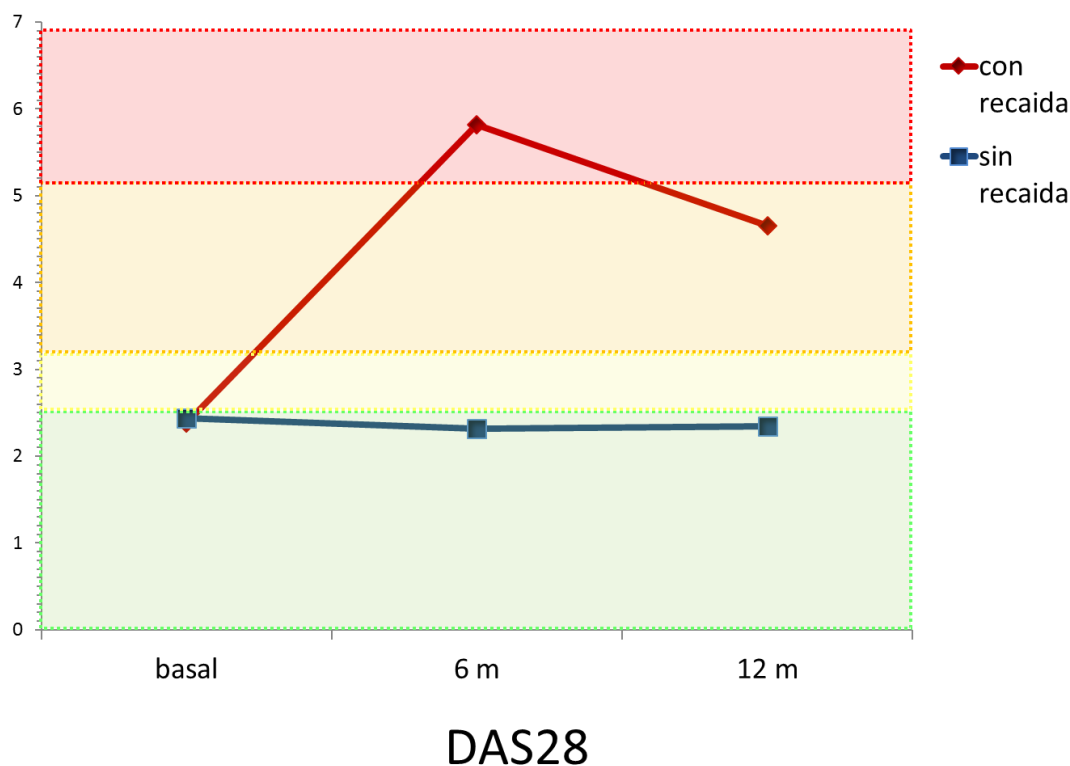


Gráfica 10: Curva de Kaplan Mayer con la probabilidad de recaída durante el tiempo de seguimiento.

**Actividad de la enfermedad:** El comportamiento del DAS 28 en el tiempo se observa en la gráfica 11 y tabla 5. En los pacientes que tuvieron recaída (n= 13) el DAS 28 paso de  $2.38 \pm 0.43$  a  $5.82 \pm 1.44$  a los 6 meses ( $p < 0.000$ ), mientras que en los que no tuvieron recaída se mantuvo por debajo de 2.5. La comparación semestral entre pacientes con y sin recaída fue estadísticamente significativa excepto en la medición basal.

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
Basal	2.43 (0.38)	2.38(0.43)	2.44 (0.37)	0.631
6m	3.23 (1.72)	5.82 (1.44)	2.32 (0.29)	0.000
12m	2.94 (1.17)	4.65 (0.97)	2.34 (0.35)	0.000

Tabla 5: Comparación del DAS 28 en pacientes con AR con y sin recaída. Todas las mediciones se muestran como media y desviación estándar.



Gráfica 11: DAS 28 en los pacientes con AR con y sin recaída.

En cuanto al CDAI (gráfica 12 y tabla 6) se observa que a los 6 meses se elevó de  $3.62 \pm 2.02$  a  $25.08 \pm 17.78$  ( $p= 0.001$ ); mientras que en los pacientes sin recaída se mantuvo por debajo de 3.1. La comparación bimensual entre pacientes con y sin recaída fue estadísticamente significativa excepto en la medición basal.

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
Basal	3.14 (1.64)	3.62 (2.02)	2.97 (1.48)	0.228
2 m	7.90 (13.3)	21.77(20.86)	3.03 (1.68)	0.000
4 m	7.78 (11.98)	22.08 (16.79)	2.76 (1.23)	0.000
6 m	8.70 (13.26)	25.08 (17.78)	2.95 (1.73)	0.000
8 m	6.88 (8.60)	18.69 (9.67)	2.73 (1.26)	0.000
10 m	5.52 (6.03)	13.23 (7.36)	2.81 (1.53)	0.000
12 m	6.52 (7.02)	16.77 (6.29)	2.92 (1.62)	0.000

Tabla 6: Comparación del CDAI bimensual en pacientes con AR, con y sin recaída. Todas las mediciones se muestran como media y desviación estándar.

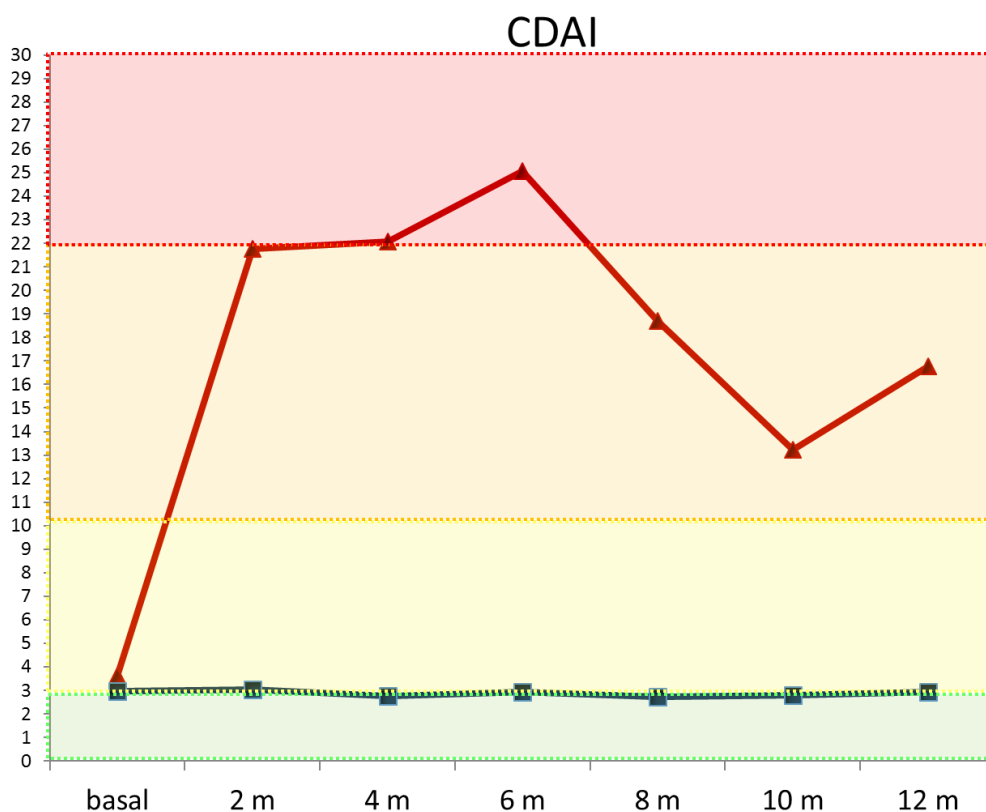


Gráfico 12: CDAI en pacientes con AR con y sin recaída.

La actividad de la enfermedad medidas tanto con DAS28 o CDAI se elevó sobre todo en los primeros 6 meses y con los ajustes del tratamiento en la mayoría de los casos bajaron de alta actividad a actividad moderada a los 12 meses.

**Medición del daño:** En la valoración radiográfica con base en la clasificación de Steinbrocker el 4% estaban en grado I, el 42% en grado II, el 44% en grado III y el 12% en grado IV.

Con la escala de Sharp modificada por Van der Heidje (SvH) se observó progresión radiográfica, sobre todo en en la disminución del espacio articular y en menor grado en la presencia de erosiones. El SvH total aumentó de  $56.69 \pm 34.24$  a  $73.44 \pm 45.33$  ( $p < 0.000$ ) en los pacientes con recaída; y en los pacientes sin recaída pasó de  $56.95 \pm 38.52$  a  $64.46 \pm 41.97$  ( $p = 0.030$ ). En el componente de disminución de espacio articular (EA) aumentó de  $50.92 \pm 30.53$  a  $63 \pm 33.32$  ( $p < 0.000$ ) en pacientes con recaída y de  $48.16 \pm 27.66$  a  $54.08 \pm 26.06$  ( $p = 0.008$ ) en los pacientes sin recaída. En el componente de erosiones aumentó de  $5.69 \pm 6.13$  a  $10.77 \pm 17.39$  ( $p = 0.006$ ) en los pacientes con recaída y de  $9.16 \pm 16.48$  a  $10.49 \pm 17.71$  ( $p = 0.177$ ). A pesar de una tendencia de mayor progresión en los pacientes con recaída en la calificación total y en la de disminución de espacios articulares no hubo diferencias significativas a los 12 meses al compararlos con los pacientes sin recaída. Además, los pacientes que tuvieron recaída tuvieron una calificación menor en erosiones en la calificación basal, pero igualaron su calificación con los que no tuvieron recaída a los 12 meses (ver tabla 7 y gráficos 13 y 14)

Variable SvH	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
Total Basal	57.66 (37.24)	56.69 (34.75)	56.95 (38.52)	0.822
Total 12 m	66.88 (42.59)	73.77 (45.33)	64.46 (41.97)	0.503
Erosiones basal	8.26 (14.53)	5.69 (6.13)	9.16 (16.48)	0.465
Erosiones 12m	10.56 (17.45)	10.77 (17.39)	10.49 (17.71)	0.961
Espacio art basal	48.88 (28.13)	50.92 (30.53)	48.16 (27.66)	0.764
Espacio art 12m	56.40 (30.52)	63 (33.32)	54.08 (26.6)	0.370

Tabla 7: Progresión radiográfica medida por el índice de Sharp modificado por Van der Heidje (SvH) en pacientes con AR. Todas las mediciones se muestran como media y desviación estándar.

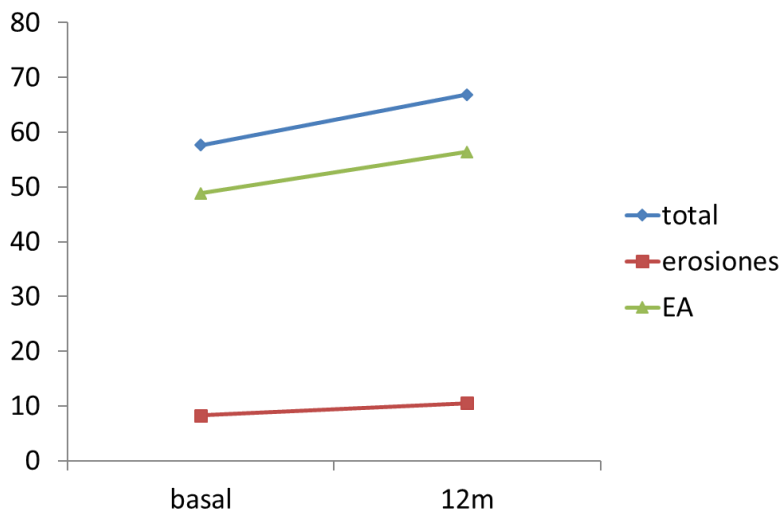


Gráfico 13: Progresión radiográfica medida con el índice de SvH, en pacientes con AR.

EA= espacios articulares

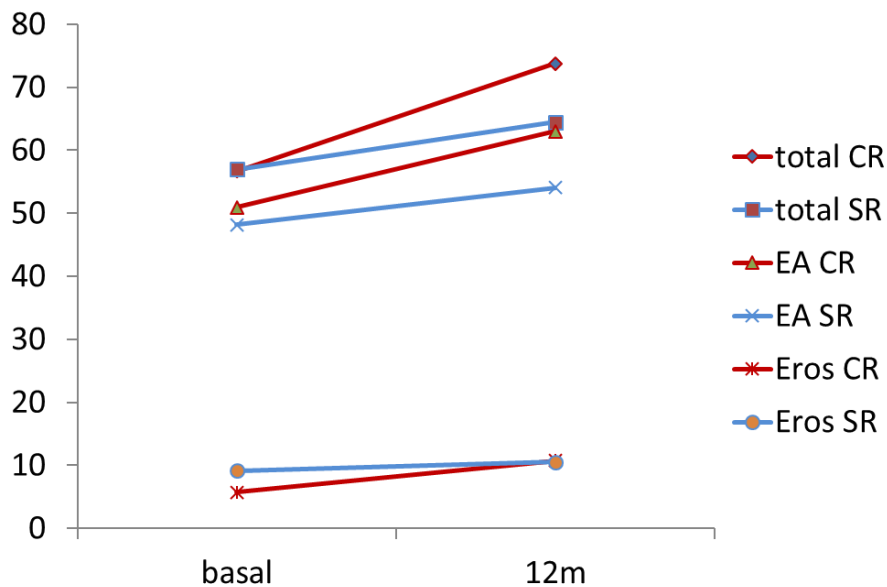


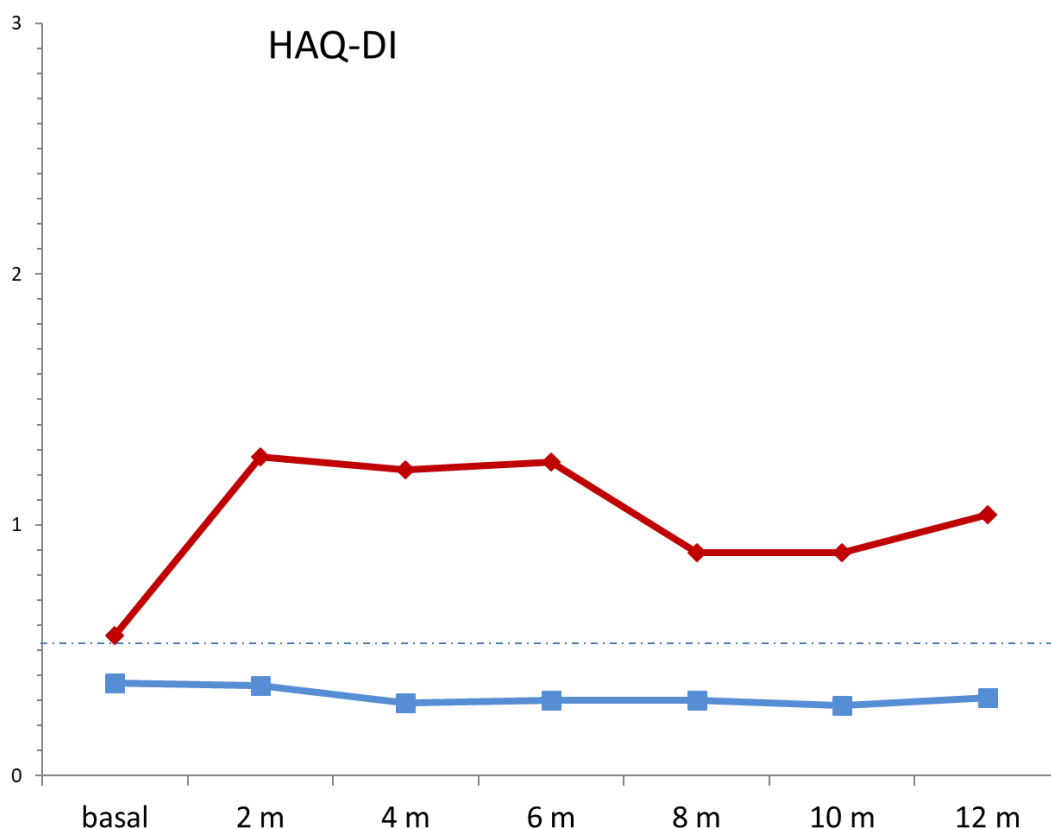
Gráfico 14: Progresión radiográfica medida con el índice de SvH en pacientes con AR, con (CR) y sin recaída (SR). EA = espacios articulares, Eros= erosiones.



**Capacidad funcional:** La capacidad funcional medida con HAQ-DI disminuyó en los pacientes con recaída pasando de  $0.56 \pm 0.41$  a  $1.25 \pm 0.58$  ( $p = 0.001$ ) a los 6 meses. En los pacientes sin recaída se mantuvo por debajo de 0.37. La comparación bimensual entre pacientes con y sin recaída fue estadísticamente significativa excepto en la medición basal. En los pacientes con recaída a pesar de los cambios en tratamiento y mejoría en la calificación del DAS28 o CDAI, no hubo regreso a su nivel basal en el HAQ-DI.

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
Basal	0.42 (0.37)	0.56 (0.41)	0.37 (0.35)	0.150
2 meses	0.60 (0.69)	1.27 (0.92)	0.36 (0.37)	0.000
4 meses	0.54 (0.57)	1.22 (0.62)	0.29 (0.30)	0.001
6 meses	0.55 (0.58)	1.25 (0.58)	0.30 (0.32)	0.000
8 meses	0.46 (0.48)	0.89 (0.52)	0.30 (0.36)	0.000
10 meses	0.44 (0.47)	0.89 (0.57)	0.28 (0.31)	0.000
12 meses	0.48 (0.53)	1.04 (0.29)	0.31 (0.51)	0.000

Tabla 8: comparación del HAQ-DI en pacientes con AR con y sin recaídas.



Gráfica 15: Comparación del HAQ-DI en pacientes con AR, con (rojo) y sin recaída (azul).

**Síntomas depresivos:** Con base al inventario de Beck los pacientes tuvieron una calificación de  $11.4 \pm 8.45$  en la valoración basal. No hubo cambios significativos entre los pacientes con y sin recaída (Tabla 9). En total 23 (46%) no tenían depresión, 15(30%) tuvieron depresión leve, 10 (20%) con depresión moderada y solo 2 (4%) con depresión grave. No hubo diferencias en la adherencia entre pacientes con y sin depresión.

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13	Sin recaída n= 37	p
BDI X(DE)				
Basal	11.4 (8.45)	12.08 (8.27)	11.16 (8.61)	0.74
6m	11.8 (9.62)	14.00 (10.47)	11.03 (9.34)	0.34
12m	12.10 (9.0)	14.46 (9.25)	11.27 (8.89)	0.28

Tabla 9: Calificaciones del inventario de Beck (BDI) en pacientes con AR, con y sin recaída.

**Calidad de vida relacionado a la salud:** La calidad de vida se midió con un cuestionario genérico (SF-36) y uno específico (AIMS). En ambos no hubo diferencias en la visita basal entre los pacientes con y sin recaídas (tablas 10 y 11). En el SF36 hubo una disminución significativa en las 8 dimensiones y las dos medidas de resumen en el grupo de pacientes con recaída (tabla 12 y gráfica 16) que se mantuvo hasta el año. En cuanto al AIMS se observó una mayor calificación en todos los dominios en los pacientes con recaída que se mantuvo hasta el final del estudio (tabla 13 y gráfica 17).

Variable	Total	Con recaída	Sin recaída	P
Función Física	70.80 (22.04)	69.62 (23.05)	71.22 (21.99)	0.824
Rol Funcional	50.75 (42.89)	36.54 (46.34)	55.74 (41.10)	0.167
Dolor corporal	68.59 (21.65)	66.54 (24.42)	69.31 (20.91)	0.696
Función social	71.43 (19.83)	70.19 (19.46)	71.86 (20.21)	0.797
Salud mental	69.92 (18.42)	69.23 (22.59)	70.17 (17.07)	0.877
Rol emocional	56.48 (42.52)	48.72 (44.34)	59.21 (42.15)	0.450
Vitalidad	63.57 (17.54)	63.31 (24.88)	64.01 (14.55)	0.766
Salud global	54.32 (21.44)	53.85 (21.13)	54.49 (21.84)	0.927
Componente físico	61.07 (21.81)	56.64 (24.09)	62.64 (21.09)	0.399
Componente mental	63.73 (22.86)	62.61 (25.04)	64.12 (22.39)	0.840

Tabla 10: SF36 en visita basal entre pacientes con AR con y sin recaídas. Las mediciones se expresan en media y desviación estándar.

Variable	Total	Con recaída	Sin recaída	P
Movilidad	3.08 (1.7)	3.82 (1.87)	2.82 (1.58)	0.069
Actividad física	3.45 (1.96)	3.10 (1.84)	3.57 (2.0)	0.461
Destreza	2.66 (1.50)	2.57 (1.31)	2.69 (1.58)	0.809
Desempeño social	2.38 (1.45)	2.58 (0.98)	2.31 (1.59)	0.558
Actividad social	5.43 (1.54)	4.86 (1.97)	5.63 (1.33)	0.121
Actividades cotidianas	2.18 (1.71)	2.34 (1.74)	2.11 (1.72)	0.697
Dolor	4.63 (1.57)	4.73 (1.90)	4.59 (1.47)	0.797
Depresión	3.54 (1.60)	3.72 (1.56)	3.47 (1.63)	0.638
Ansiedad	4.07 (1.63)	4.18 (1.43)	4.04 (1.71)	0.796
Total	3.51 (1.02)	3.54 (1.02)	3.50 (1.04)	0.912

Tabla 11: AIMS en visita basal en pacientes con AR con y sin recaída. Las mediciones se expresan en media y desviación estándar.

Variable	Total	Con recaída	Sin recaída	P
Función Física	58.82 (29.2)	42.37 (26.84)	64.59 (28.07)	0.017
Rol Funcional	37.89 (42.66)	17.11 (19.41)	48.70 (43.47)	0.002
Dolor corporal	62.6 (24.58)	39.81 (22.86)	70.61 (19.86)	0.000
Función social	63.75 (25.61)	47.88 (26.83)	69.32 (23.02)	0.008
Salud mental	65.40 (18.63)	58.00 (19.00)	68.00 (18.00)	0.046
Rol emocional	43.65 (40.9)	25.66 (38.89)	49.96 (40.22)	0.065
Vitalidad	60.55 (17.56)	49.23 (19.46)	64.53 (15.21)	0.006
Salud global	54.10 (21.73)	43.08 (21.46)	57.97 (20.73)	0.032
Componente físico	53.14 (24.11)	32.84 (17.96)	60.28 (21.96)	0.000
Componente mental	58.64 (22.63)	45.61 (23.77)	63.21 (20.64)	0.014

Tabla 12: SF36 a los 12 meses entre pacientes con AR con y sin recaídas. Las mediciones se expresan en media y desviación estándar.

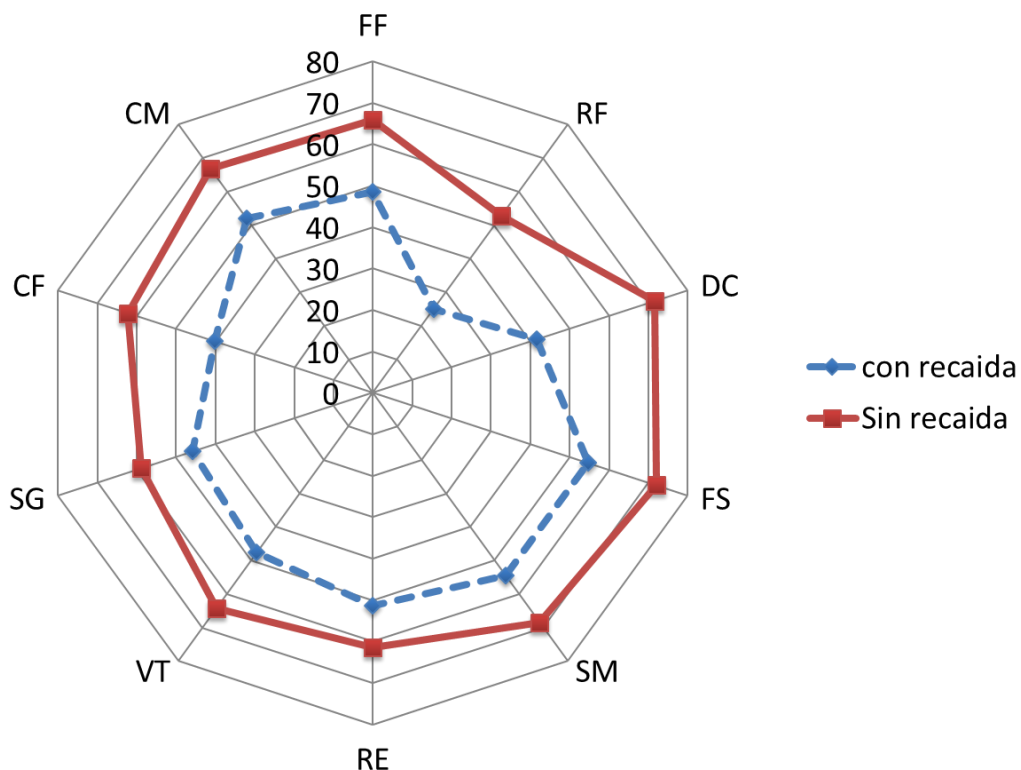


Gráfico 16: Comparación de los componentes del SF-36 en pacientes con AR con y sin recaída

FF: Función física, RF: rol funcional, DC: dolor corporal, FS: función social, SM: salud mental, RE: rol emocional, VT: vitalidad, SG: salud global, CF: componente físico, CM: componente mental.

Variable	Total	Con recaída	Sin recaída	P
Movilidad	3.33 (1.74)	4.48 (1.76)	2.43 (1.57)	0.005
Actividad física	3.57 (1.78)	4.73 (1.82)	3.17 (1.60)	0.005
Destreza	2.79 (1.31)	4.07 (1.37)	2.34 (0.96)	0.000
Desempeño social	2.26 (1.19)	3.03 (1.59)	1.99 (0.90)	0.000
Actividad social	5.36 (1.48)	4.97 (1.41)	5.50 (1.50)	0.272
Actividades cotidianas	2.28 (1.08)	2.44 (1.27)	2.23 (1.82)	0.692
Dolor	4.95 (1.97)	6.51 (2.10)	4.40 (1.62)	0.000
Depresión	3.58 (1.72)	3.61 (1.85)	3.57 (1.70)	0.950
Ansiedad	4.11 (1.69)	4.34 (1.69)	4.04 (1.70)	0.588
Total	3.58 (1.07)	4.23 (1.22)	3.35 (0.92)	0.009

Tabla 13: AIMS a los 12 meses en pacientes con AR con y sin recaída. Las mediciones se expresan en media y desviación estándar.

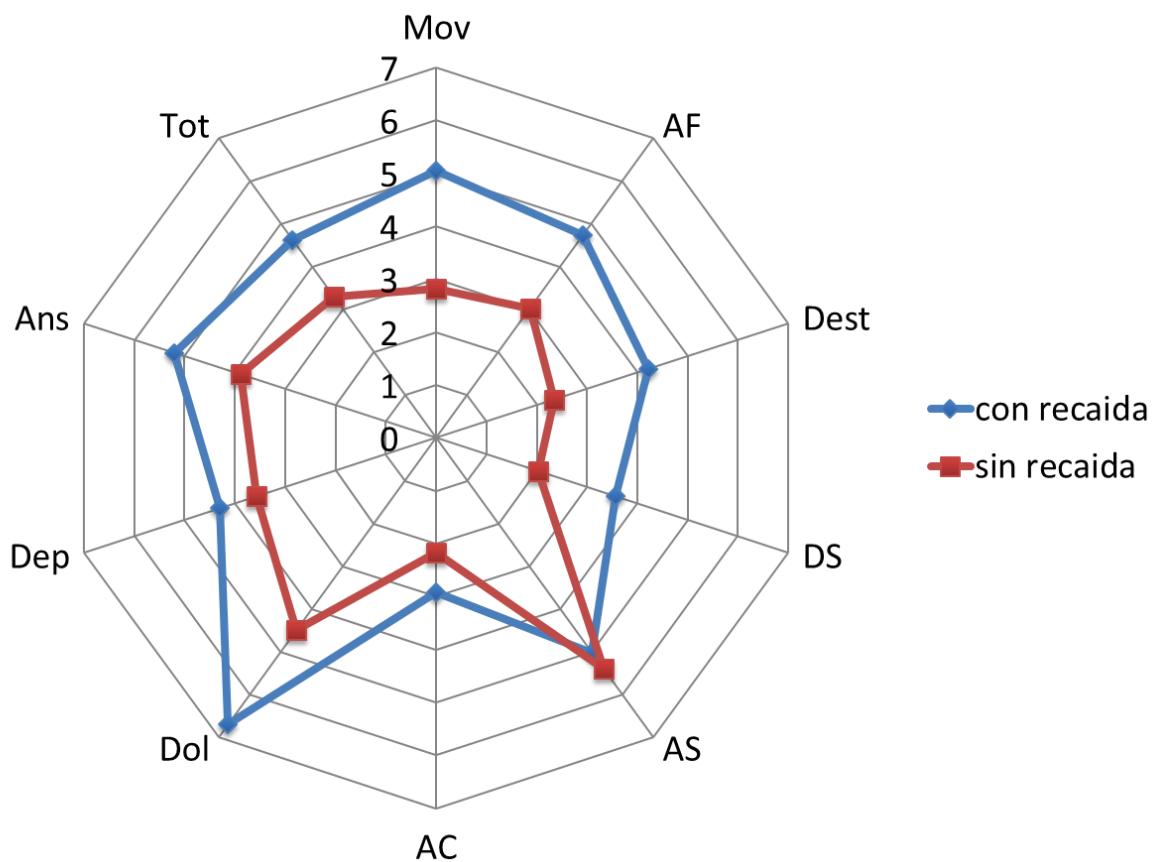


Gráfico 17: Comparación del AIMS entre pacientes con AR con y sin recaída. Mov: movilidad, AF: actividad física, Dest: destreza, DS: desempeño social, AS:

actividad social, AC: actividades cotidianas, Dol: dolor, Dep: depresión y Ans: ansiedad.

**Enfrentamiento:** Los pacientes se clasificaron con base a como afrontan su enfermedad en emocional evasivo en 14 (28%), enfrentamiento directo en 11 (22%) y en revalorativo en 25 pacientes (50%). No hubo diferencias del tipo de enfrentamiento en los pacientes con recaída y sin recaída (tabla 14). No se encontró asociación del tipo de enfrentamiento con la recaída.

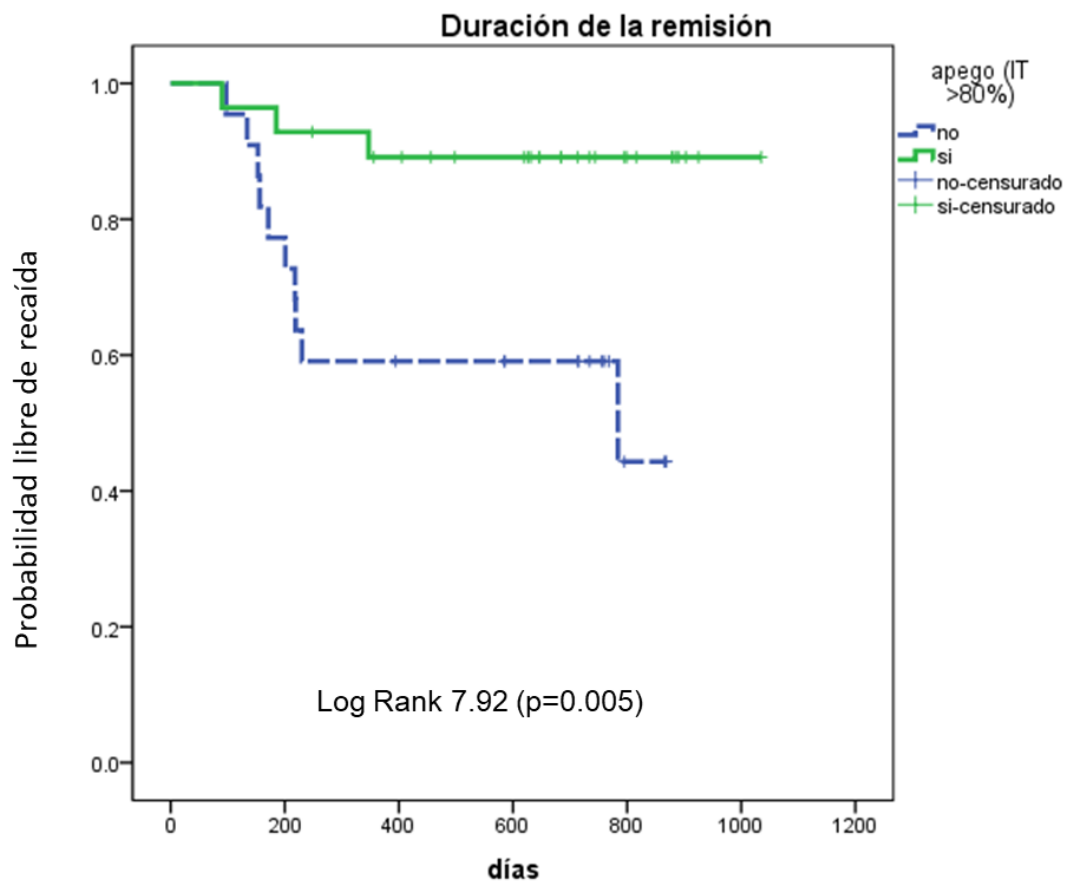
Enfrentamiento	Total N= 50	Con recaída N= 13 (26%)	Sin recaída N= 37 (74%)	P
Emocional evasivo n(%)	14 (28)	3 (23.1)	11 (29.7)	0.73
Directo n(%)	11 (22)	1 (7.7)	10 (27)	0.25
Revalorativo n(%)	25 (50)	9 (69.2)	16 (43.2)	0.107

Tabla 14: Enfrentamiento de la enfermedad en los pacientes con AR, con y sin recaída.

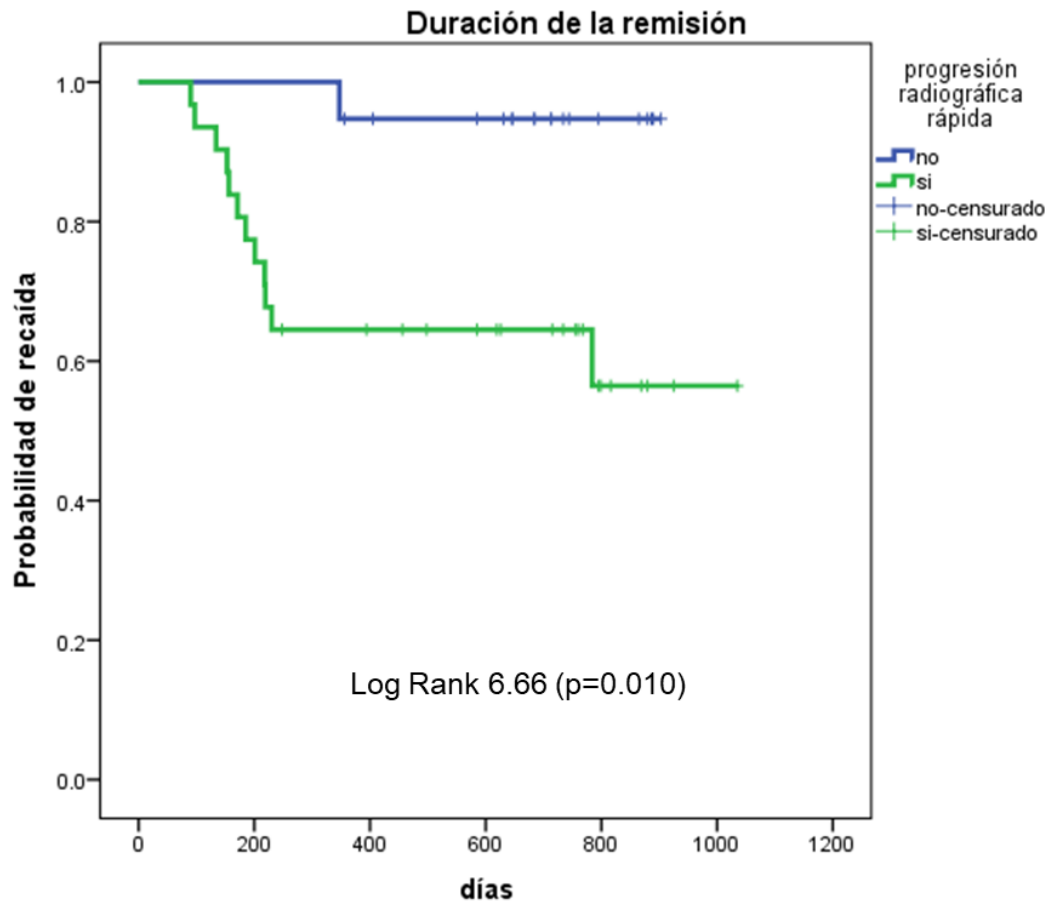
**Factores asociados a las recaídas:** En este estudio los únicos factores que se asociaron con la presencia de recaída fueron un apego menor al 80%, con un riesgo relativo (RR) de 6.99 (IC 90% 1.61-29.97) y la presencia de una progresión radiográfica rápida (aumento de  $\geq 5$  unidades en el índice de SvH/año) con una RR de 11.36 (IC90% 1.34-96.54). En la tabla 15 se observan las diferencias encontradas entre los pacientes con y sin recaída en estas variables. En los gráficos 18-20 se muestran curvas de Kaplan-Meier que muestran una mayor probabilidad de recaída en los pacientes con índice terapéutico menor de 80% y los que tienen una PRR pero no se encontraron diferencias con el uso de GC ni otras variables. En el análisis multivariado (regresión logística) sólo el apego menor al 80% se mantuvo significativo (tabla 16).

Variable	Total n=50	Con recaída n= 13 (26%)	Sin recaída n= 37 (74%)	p
PRR n(%)	31 (62)	12 (92.31)	19 (51.35)	0.009
Apego < 80% n(%)	22 (44)	10 (76.9)	12 (32.4)	0.000

Tabla 15: Diferencias de la progresión radiográfica rápida (PRR) y el apego menor del 80% entre los pacientes con AR, con y sin recaída.

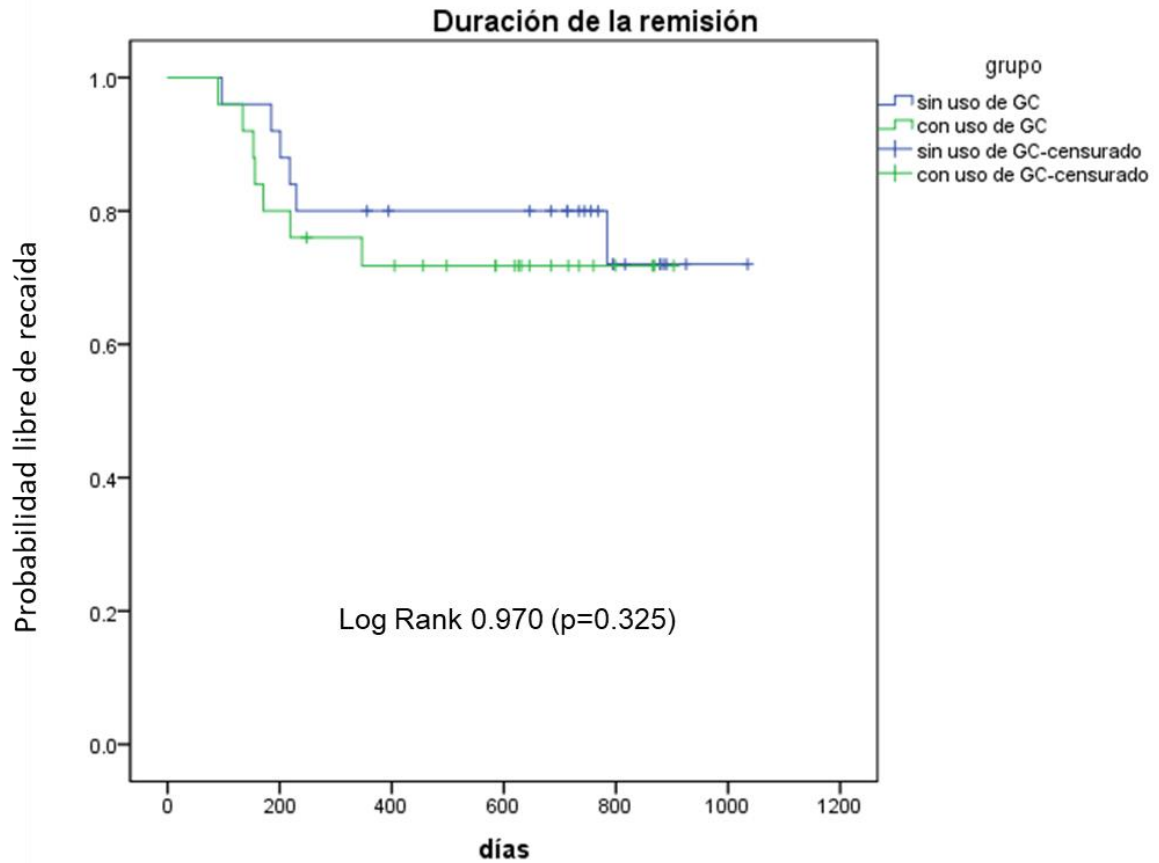


Gráfica 18: Probabilidad de recaída en los pacientes con AR con base en el apego mayor o menor de 80%.



Gráfica 19: Probabilidad de recaída en los pacientes con AR con base en la presencia de PRR.





Gráfica 20: Probabilidad de recaída en los pacientes con AR con base en el uso de GC.

Variable	Significancia	Exp B
PRR	0.104	6.33
IT<80%	<b>0.021</b>	0.177
FR elevado (>100 U/ml)	0.339	0.556
Depresión (Beck)	0.673	1.287
Uso de GC	0.648	1.316
Enfrentamiento evasivo	0.521	1.671

Tabla 16: Regresión logística donde se observa que solo el índice terapéutico menor al 80% se mantiene asociado a las recaídas.

**Discusión:** La remisión en pacientes con AR se presenta en 10 a 35% dependiendo la definición utilizada. La remisión suele ser transitoria y durante períodos de tiempo cortos y el tiempo que dura el estatus de remisión varía en diferentes reportes, pero habitualmente es de unos meses ya que solo en 2% de los pacientes en remisión se ha documentado una duración de 3 años o más (6,7). En este estudio la mayoría de las recaídas se presentaron en los primeros 4 meses del seguimiento, pero tomando en cuenta el tiempo que llevaban en remisión, la duración promedio fue de 19 meses. En el estudio de Bechman y cols. (84) 12/46 recaídas se presentaron en los primeros 3 meses de seguimiento. En la mayoría de los reportes se parte de estudios clínicos controlados donde se seleccionan pacientes con actividad de la enfermedad y se aleatorizan a recibir tratamiento convencional y alguna terapia innovadora y se reporta la frecuencia en que alcanzan respuesta terapéutica (ACR 20, 50 y 70) y remisión. Posteriormente en la fase de seguimiento cuando se suspende el tratamiento innovador se registra la frecuencia de recaídas y que estas revierten con la reiniciación del tratamiento. En nuestra cohorte se incluyeron pacientes que cubrían criterios de remisión o de mínima actividad de forma sostenida (independientemente de tratamiento) para iniciar el seguimiento y registrar en que momento se presentaba la recaída. Este diseño puede estar sesgado a la elección de pacientes con menor actividad de la enfermedad que cuando se parte de pacientes con actividad intensa. Aún así las recaídas se presentaron en el 26% de nuestra muestra que se encuentra dentro del rango reportado en diversos estudios. En el estudio REMIRA que es un estudio de cohorte que incluyó 152 pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad (incluyendo remisión) y seguimiento a un año en tratamiento principalmente con FARMES tradicionales (sólo el 16% usaba FARMES biológicos) se registró al menos una recaída en el 30% de los casos (84). En un metaanálisis que incluyó estudios como BRIGHT, PRESERVE, OPTIMA y DOSERA con recaídas del 19 al 87% en pacientes que suspendieron el tratamiento con anti TNF y de 9 a 48% en los que mantuvieron el tratamiento. El OR de recaída posterior a la suspensión del anti TNF fue de 1.97 (IC95% 1.12-3.48) (31). En otra revisión de 6 ensayos clínicos se presentó recaída en el 17% de los que se mantenían en tratamiento con monoterapia y en 46% en los que suspendieron la terapia con FARME. La recaída fue revertida con el reinicio de los FARME. Los factores que se asociaron a recaídas fueron los niveles de factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (30). Otros factores de mal pronóstico son la presencia de erosiones óseas tempranas, una edad de inicio tardía, un nivel de educación formal bajo, un enfrentamiento pasivo de la enfermedad y la presencia del epítipo compartido (1,3). En nuestro estudio solo el mal apego terapéutico y la progresión radiográfica rápida se asociaron con las recaídas. En el estudio REMIRA el daño radiográfico fue mayor al año al comparar a los pacientes con recaída con los que se mantuvieron con baja actividad. Solo el 10% de nuestra muestra tenía determinación de ACCP por lo cual no se incluyó en el estudio. Al igual que en otros estudios, el reinicio del tratamiento mejoró a los pacientes, aunque no regresaron a el estatus basal. Como era de esperarse la recaída disminuyó de forma considerable la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes. En el estudio REMIRA el único predictor de recaídas fue el nivel basal de HAQ con HR de 1.82 IC95%(1.20-2.72) p=0.005. Otro dato importante de mencionar es que los pacientes a pesar de estar en remisión a su ingreso al estudio,

continuaron con progresión radiográfica, sobre todo en el componente de disminución de espacio articular por lo que los pacientes con remisión clínica podrían seguir con actividad leve que genera daño estructural por lo que los estudios de imagen como el USG podrían ayudar a determinar una remisión real.

Limitaciones del estudio: El tamaño de muestra es pequeño, lo cual no permite realizar muchas inferencias. No se pudo contar con determinación de ACCP en la muestra y podría ser un factor relevante. No se contó con estudio ultrasonográfico para establecer si los pacientes tenían una remisión real o estaban con inflamación subclínica; como ya se había mencionado también es posible un sesgo de selección al tener solo pacientes con baja actividad. Finalmente el estudio se realizó en un solo centro por lo que sería deseable contar con un estudio a mayor escala y multicéntrico.

**Conclusiones:** La falta de apego es un factor importante en la presencia de recaídas en pacientes con AR. En estos pacientes con remisión clínica es posible persistan con actividad leve que causa progresión radiográfica. Las recaídas causan una disminución significativa en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes con AR.

Anexo I

*CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO*

*AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION*

**TITULO DEL PROTOCOLO**

**DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y USO DE GLUCOCORTICOIDES.**

**1. LA NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO**

Le ha sido solicitado tomar parte en un estudio para conocer las causas por las cuales su enfermedad puede reactivarse y volver a dar sintomatología para así poder prevenir estos “ataques” y limitar el daño que puede causar sobre sus articulaciones. Es importante que usted lea y comprenda la información en este consentimiento informado; sienta la libertad de hacer preguntas hasta que usted entienda completamente.

Este estudio esta siendo realizado para determinar como le afecta la enfermedad y el tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos en diferentes áreas de su vida. La información que obtengamos nos ayudará a entender mejor las posibles causas que activan la artritis reumatoide después de estar en remisión.

**2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR**

Una vez que Usted decida participar en este estudio, durante la primera consulta se le realizará una historia clínica completa y exploración física. Se le solicitará que llene 7 cuestionarios que le serán proporcionadas por una persona designada para estos fines, la cual se identificará con Usted. El llenado de estas encuestas le tomará alrededor de 45 minutos.

Posteriormente se le realizará una venopunción y se obtendrán 20 ml de sangre venosa para pruebas de laboratorio. También se le realizará unas radiografías de manos y de pies.

Se solicitará que acuda a revisión cada 8 semanas para ajuste de tratamiento y valorar el apego a las indicaciones médicas y determinar si no hay datos de actividad de la enfermedad.

A los 6 meses y a los 12 meses se repetirán los estudios de laboratorio (sangre), y volverá a llenar los cuestionarios previamente mencionados. Las radiografías se repetirán a los 12 meses. Cada cita será confirmada previamente vía telefónica.

### **3. DURACIÓN ESPERADA DEL ESTUDIO Y NUMERO DE SUJETOS ESPERADOS PARA PARTICIPAR**

Este estudio durará 1 año, durante los cuales Usted asistirá a 7 citas (la inicial y cada 8 semanas durante 12 meses); aunque si Usted requiere atención médica antes de su cita podrá solicitarlo con su médico tratante. En el estudio participaran 60 pacientes con la misma enfermedad (Artritis reumatoide).

### **4. POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

En este estudio, las posibles molestias que le puede ocasionar, es el tiempo que le lleve contestar los cuestionarios, Una punción venosa en tres ocasiones ( al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses), y la realización de radiografías de manos y pies en 2 ocasiones.

### **5. POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Los resultados de este estudio le servirán para tener un mejor conocimiento de su enfermedad y evitar complicaciones y ayudar a otras personas a evitar recaídas de la enfermedad. Sin embargo, es posible que usted no reciba beneficios directos de su participación en este estudio.

### **6. OFRECIMIENTO PARA CONTESTAR LAS PREGUNTAS SOBRE ESTE ESTUDIO**

Si usted tiene preguntas sobre la conducción de este estudio, usted deberá contactar a: el Dr. Everardo Álvarez Hernández o al Dr. Rubén Burgos Vargas al teléfono 10-35-06-00 de 8:00 a 14:00 hrs.

### **7. DERECHO DE CANCELAR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO/PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Usted es libre de dejar este estudio en cualquier momento. Su decisión tanto de no participar en este estudio como de dejarlo en cualquier momento después de haber iniciado no afectará su atención médica futura.

### **8. CONFIDENCIALIDAD**

Todos los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como todos los registros hospitalarios y del consultorio, estarán disponibles solo para el personal médico de la institución involucrada en su atención. Los resultados de este estudio, incluyendo pruebas de laboratorio, podrán publicarse para fines científicos bajo el entendido de que su identidad no será revelada.

He leído, o lo han leído para mí, la información anteriormente escrita antes de firmar esta forma de consentimiento. Yo he tenido siempre la oportunidad amplia de preguntar y he recibido las respuestas que han satisfecho dichas preguntas. Si no participo o si descontinúo mi participación en este estudio no

seré penalizado y no renunciaré a ninguno de mis derechos legales. Por lo tanto, yo acepto voluntariamente tomar parte en este estudio.  
He recibido copia de este acuerdo de consentimiento informado.  
Por la firma de este consentimiento informado, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

_____	_____	_____
Firma del Sujeto	Nombre impreso	Fecha/hora

_____	_____	_____
Testigo 1	Nombre impreso	Fecha/hora

*Domicilio:* \_\_\_\_\_

_____	_____	_____
Testigo 2	Nombre impreso	Fecha/hora

*Domicilio:* \_\_\_\_\_

_____	_____	_____
Investigador Principal	Nombre impreso	Fecha/hora

## Anexo II: Definición de variables

### a) Variable dependiente:

- 1) **Recaída:** Se consideró recaída a la presencia de más de una articulación inflamada y/o dolorosa con elevación de reactantes de fase aguda (PCR o VSG) o bien a aquellos pacientes que ya no reunían los criterios de mínima actividad de la enfermedad o de remisión del ACR o tengan un DAS 28 mayor de 2.6.

### b) Variables independientes

#### 1) *Actividad de la enfermedad*

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

$DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{articulaciones dolorosas}} + 0.28 * \sqrt{\text{articulaciones inflamadas}} + 0.70 * \ln(VSG) + 0.014 * \text{EVA salud global del paciente.}$

Si se usa PCR:  $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{articulaciones dolorosas}} + 0.28 * \sqrt{\text{articulaciones inflamadas}} + 0.36 * \ln(PCR+1) + 0.014 * \text{EVA salud global del paciente} + 0.96.$

Una calificación del DAS-28 menor de 3.2 se considera actividad leve de la enfermedad. De 3.2 a 5.1 actividad moderada y una calificación mayor de 5.1 como actividad severa (11-13).

- II) **El Clinical Disease Activity Index (CDAI)** solo incluye variables clínicas que son el conteo de articulaciones dolorosas, articulaciones inflamadas y escalas visuales análogas de la actividad global de la enfermedad medidas por el paciente y el médico. Además de ser un método sencillo de realizar, se ha encontrado que es un instrumento válido con buena correlación con SDAI y DAS-28. La remisión se considera con valores de  $\leq 2.8$  y baja actividad a valores  $\leq 10$ . La fórmula empleada es: articulaciones dolorosas + articulaciones inflamadas + valoración global del paciente + valoración global del médico. Utiliza el conteo de 28 articulaciones y tiene un intervalo de 0 a 76 puntos (14-15).

- III) **Mínima actividad de la enfermedad:** Existen dos definiciones de MAE; la primera en base a un DAS 28  $\leq 2.85$  y la segunda en base a un grupo de definiciones siendo necesario la presencia de 5 de 7 criterios que se enlistan a continuación:

- 1) EVA de dolor (0-10)  $\leq 2$ ;
- 2) Número de articulaciones inflamadas (0-28)  $\leq 1$ ;
- 3) Número de articulaciones dolorosas (0-28)  $\leq 1$ ;
- 4) Health Assessment Questionnaire (HAQ)  $\leq 0.5$ ;
- 5) Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA 0-10)  $\leq 1.5$ ;
- 6) Valoración global de la enfermedad por el paciente (EVA 0-10)  $\leq 2$ ;
- 7) VSG  $\leq 20$

Además, los pacientes que no tengan articulaciones inflamadas ni dolorosas y tengan una VSG  $\leq 10$  deberán también ser considerados en MAE. (4, 66).

2) Daño: Progresión radiográfica: El daño radiológico es el resultado de la inflamación previa o concurrente de las articulaciones y se correlaciona con la discapacidad funcional. La inflamación articular tiene un curso variable mientras que el daño radiológico suele ser acumulado y puede progresar en ausencia de síntomas de inflamación. La progresión radiográfica es más frecuente en pacientes con recaídas que en aquellos con remisión sostenida con un aumento de >5 puntos en el índice de Sharp/van der Heijde en 23% y 7% respectivamente. El método modificado de Sharp fue desarrollado por van der Heijde en 1989. Las erosiones se valoran en 16 articulaciones en cada mano y muñeca y en 12 articulaciones de los pies (10 metacarpofalángicas, 8 interfalángicas proximales, 2 interfalángicas del pulgar, primera metacarpiana, radio y cúbito, trapecio y trapecoide, naviculares, semilunar, 10 metatarsofalángicas y 2 interfalángicas del primer orjejo). La calificación va de 1 a 5 puntos dependiendo del daño articular (1 = leve a 5 = colapso completo). En pies la calificación va de 0 a 10 puntos. La calificación para erosiones en las manos va de 0 a 160 puntos y en pies de 0 a 120. La disminución del espacio articular es valorado en 15 articulaciones de manos y muñecas (10 metacarpofalángicas, 8 interfalángicas proximales 3ª y 4ª carpometacarpiana, articulación multangular-navicular, articulación huesos grande, navicular y semilunar, articulación radiocarpal) y 12 articulaciones en pies (10 metatarsofalángicas y 2 interfalángicas del primer orjejo). Se califica como sigue: 0= normal, 1= focal 2= generalizado, menor del 50% de la superficie articular, 3= generalizado con más del 50% de la superficie articular o subluxación y 4= anquilosis ósea o luxación completa. El puntaje en disminución de espacio articular va de 0 a 120 en mano y de 0 a 48 en manos. El puntaje total es de 0 a 448 puntos (67). (figura)

#### Método de Sharp-van der Heijde

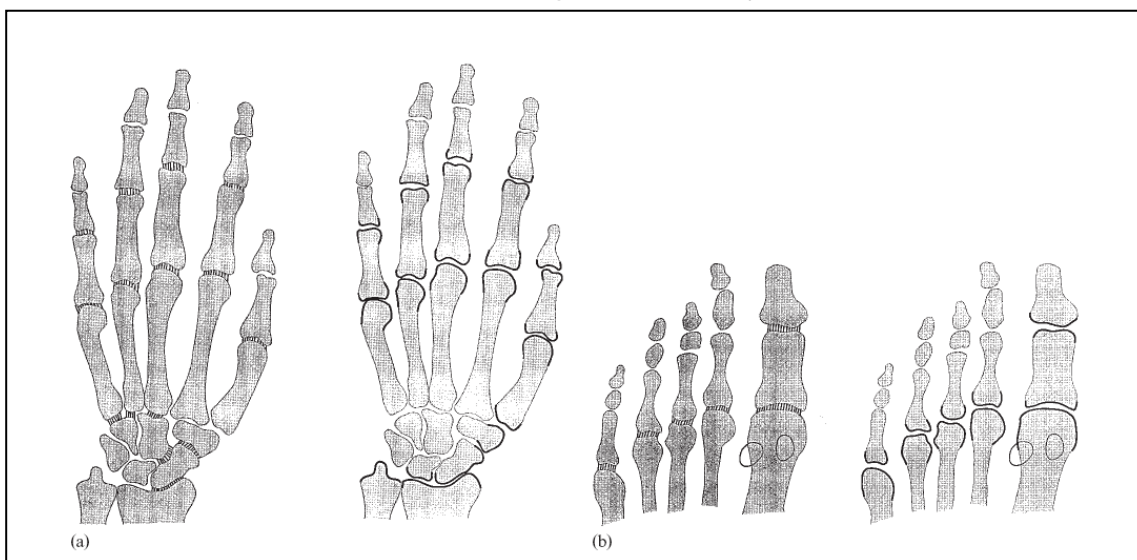


Fig: Esquema de articulaciones incluidas: izquierda: Disminución de espacio articular y derecha erosiones

3) Criterios de remisión del ACR: 6 criterios. Se requieren al menos 5 de ellos por 2 meses consecutivos. Estos criterios no fueron diseñados para su uso en pacientes individuales en la práctica clínica diaria sino para su uso en estudios clínicos. La sensibilidad y especificidad es de 72% y 92%



respectivamente al comparar a los pacientes en remisión con pacientes con remisión parcial y de 72% y 100% cuando se comparan con pacientes con actividad de la enfermedad.

Rigidez articular matutina < de 15 min.

Sin fatiga

Sin dolor articular (por historia)

Sin articulaciones hipersensibles

Sin articulaciones inflamadas

VSG < 30 mm/h (mujeres) y < 20 mm/h (hombres) (17-18)

4) *Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal: Medido por la determinación de ACTH y cortisol sérico matutinos.*

I) Síndrome de Cushing iatrógeno: La aparición de signos y síntomas del síndrome de Cushing por el uso de glucocorticoides exógenos, con inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

II) Índice de gravedad del síndrome de Cushing (CSI): Es un índice que incluye 8 ítems que califica de la siguiente manera: 0= Normal/Ausente 1= Moderado 2= Grave. Con un intervalo total de 0-16(68).

La validación se realizó en 14 pacientes con síndrome de Cushing endocrinológico evaluados de manera independiente por dos endocrinólogos antes y después del tratamiento. La calificación promedio obtenida antes del tratamiento fue de  $8.5 \pm 2.7$  (observador 1) y de  $8.4 \pm 2.8$  (observador 2) y después del tratamiento de  $1.9 \pm 1.6$  para los dos observadores con  $p < 0.001$  en ambos casos. La concordancia interobservador medida por kappa fue de 0.45 (piel) a 1.00 (HTA, Diabetes mellitus e hipokalemia). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0.95 antes del tratamiento y de 0.87 después del mismo con una adecuada discriminación posterior a tratamiento ( $p < 0.001$ ). El CSI correlacionó con los niveles de cortisol urinario y con dos escalas globales de severidad y de cambio a tratamiento medidas por el médico, (GSIS y GSC). No se reportan medidas de sensibilidad al cambio. Este instrumento no se había empleado en pacientes con síndrome de Cushing iatrógeno por lo que se realizaron algunas modificaciones para mejorar la reproducibilidad encontrando mayores puntajes en pacientes con Cushing endocrinológico comparado con Cushing iatrógeno.(69-71)

Las definiciones utilizadas para calificar los 8 ítems en este estudio fueron las siguientes:

a) Distribución de la grasa:

Obesidad central: Se clasificará en base al Índice cintura/cadera (ICC) que es un indicador de la distribución de grasa corporal que permite distinguir entre la de tipo androide con predominio de la grasa en la parte superior del tronco, también conocida como en forma de manzana o central, de la de tipo ginecoide predominantemente en las caderas o en forma de pera. Las medidas se hacen midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante, o bien a nivel de las crestas iliacas y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos.

Los valores normales para la población mexicana mestiza son de 0.77 a 0.84 para las mujeres y 0.78 a 0.93 para hombres. Las cifras más altas indica distribución de tipo androide y las menores distribución ginecoide. Su fórmula es la siguiente:

$$\text{Índice cintura/ cadera} = \frac{\text{Cintura cm}}{\text{Cadera cm}}$$

Se ha visto que una relación entre cintura y cadera superior a 1.0 en varones y a 0.8 en mujeres está asociado a un aumento en la probabilidad de contraer diversas enfermedades (diabetes mellitus, enfermedades coronarias, tensión arterial).

Se consideran normales valores de < de 0.95 en hombres y < 0.85 en mujeres, obesidad central leve de 0.95 a 1.0 en hombres y de 0.85 a 0.90 en mujeres, y obesidad central marcada a valores de >1.0 en hombres y >de 0.95 en mujeres.

- b) **Facies Cushingoide:** Habitus externo de un paciente con hipercortisolismo presentando cara de luna llena, pletórica con o sin hipertrichosis, y obesidad central. Puede haber Giba dorsal (acumulo de grasa en región media dorsal alta) y acné (lesiones comedogénicas que aparecen en cara y tronco).
- c) **Estrías:** Lesiones cutáneas que aparecen en tronco y extremidades que se observan de color rojizo cuando son de reciente aparición o blanquecino cuando son lesiones de mayor tiempo de evolución.
- d) **Fragilidad en la piel:** adelgazamiento y atrofia cutánea con aparición de equimosis aun con contactos leves.

Para la clasificación de lesiones cutáneas se utilizará la regla de los 9's considerando que la afección de ≤ de 18% de la superficie corporal es una afección leve y >18% de afección de la superficie corporal es una afección grave. (figura 2)

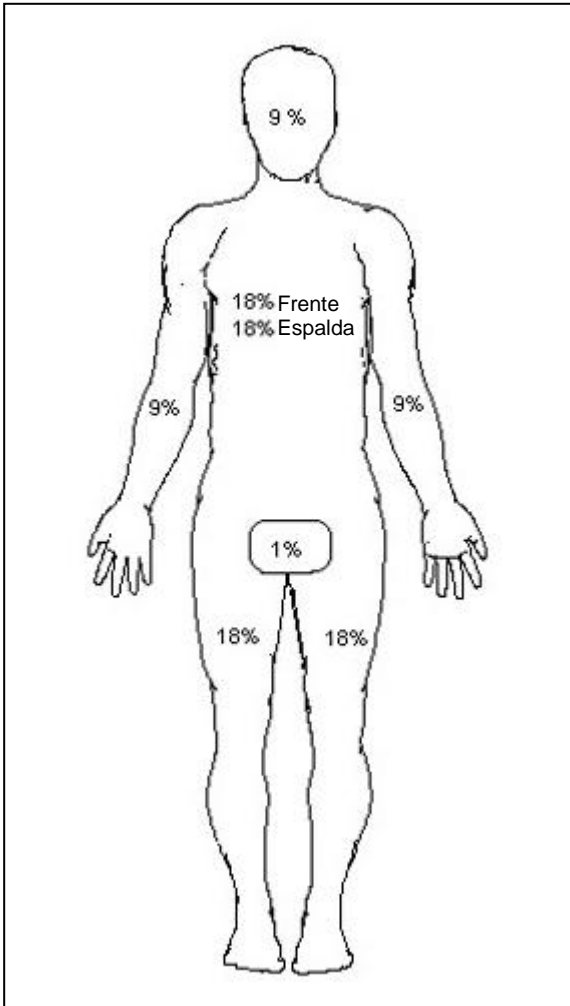


Fig 2: Regla de los 9's

- e) Infecciones agregadas: Aumento de la predisposición o susceptibilidad a infecciones. Se considera infecciones graves a las que ameritan uso de antibióticos IV u hospitalización e infecciones leves aquellas que no ameritan hospitalización ni uso de antibióticos IV.
- f) Debilidad muscular: Clasificada como ausente con grado 5, leve a moderada si el paciente tiene grado 3+ a 4 y grave si tiene grados 0 a 3-.
- g) Trastornos de conducta: secundarios al uso de GC que van desde síntomas leves como insomnio, nerviosismo, alteraciones del sueño hasta graves como psicosis o hipertensión intracraneal benigna.
- h) Hipertensión arterial (HTA): Aumento de la presión arterial sistémica. Se medirá con esfigmomanómetro. Un valor  $\geq 140/90$  mmHg se considerará como hipertensión arterial. Se considera HTA leve la presión arterial diastólica entre  $>90$  mmHg y  $\leq 105$  mmHg e HTA grave a la presión arterial diastólica  $>105$  mmHg.
- i) Diabetes mellitus: Se medirá por medio de la determinación los niveles de glucosa plasmática en sangre venosa. Un valor menor de 120 mg/dl en ayunas se consideró como diagnóstico de ausencia (0). Para este estudio se consideró un nivel de  $<198$  mg/dl ( $<11$  mmol/l) como leve (1) y  $\geq 198$  mg/dl ( $\geq 11$  mmol/l) como grave (2) (Anexo VI)

5) *Apego al tratamiento: Se define como la decisión del paciente de seguir las indicaciones de tratamiento prescrita por su médico (72).*

Se medirá con un instrumento específico para enfermedades reumáticas, consta de 9 preguntas que evalúan el conocimiento que tiene el paciente de los medicamentos prescritos, la forma como sigue las indicaciones de la prescripción, el abandono del tratamiento y sus motivos. La alianza terapéutica (AT), entendida como todos los intercambios de conocimientos, convergencias y divergencias de los participantes del encuentro clínico y los acuerdos a los cuales llegan ante el proceso terapéutico (73). Se evaluará con un cuestionario diseñado y validado para este estudio. El cuestionario consta de 9 preguntas que evalúan la relación médico-paciente y toma de decisiones en relación al tratamiento (Anexo II).

c) Variables intervinientes (covariables)

- 1) Edad: Tiempo vivido expresado en años
- 2) Sexo: Se define como la diferencia física y constitutiva entre el hombre y la mujer, y se clasificó como masculino o femenino respectivamente
- 3) Escolaridad: Expresada en años de educación formal a partir del primero de primaria.
- 4) Tiempo de evolución con la enfermedad: Tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones reumatológicas y la valoración actual del paciente
- 5) Enfermedades concomitantes: Patologías presentes en el paciente, diferentes a la reumatológica
- 6) Uso de GC
  - l) El tipo de dosis se clasifica de la siguiente manera (74):
    - a) baja < 7.5 mg/día de prednisona o equivalente
    - b) media >7.5 pero menos de 30 mg/día de prednisona o equivalente
    - c) alta >30 mg pero menos de 100 mg/día de prednisona o equivalente
    - d) muy alta >100 mg/día de prednisona o equivalente
    - e) pulsos > 250 mg/día de prednisona o equivalente
    - f) Uso de dosis variables.

7) *Capacidad funcional medida por HAQ (Health Assesment Questionnaire):* El HAQ es un cuestionario genérico autoaplicado, pero también puede administrarse en entrevistas cara a cara o por vía telefónica realizadas por personal entrenado. Esta diseñado para valorar la capacidad funcional habitual del paciente en la última semana. Toma aproximadamente cinco minutos en completarse. Esta compuesto de 20 ítems o preguntas formando ocho categorías en las cuales al menos hay dos preguntas. Las categorías son las siguientes:

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

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

Hay cuatro posibles respuestas para cada pregunta:

0= Sin ninguna dificultad

1= Con alguna dificultad

2= Con mucha dificultad

3= No puede hacerlo

La escala de salida permite discriminar entre la ausencia de discapacidad y la discapacidad completa. La escala no es completamente continua, pero tiene 25 posibles valores (0, 0.125, 0.250, 0.375.....3). La escala de salida se obtiene al sumar el puntaje de las ocho categorías. La calificación de cada categoría es determinada por el puntaje mayor de las subcategorías o componentes. La suma total se divide entre el número de categorías contestadas obteniéndose valores entre 0 y 3. Es necesario que el paciente conteste al menos 6 de las 8 categorías para que el HAQ pueda ser calculado. Cuando el paciente no utiliza ayuda de terceros o aparatos de ayuda señalados para cada categoría, la calificación final no se modifica. En caso contrario la calificación del ítem es aumentada de 0 ó 1 a 2 y si la calificación es de 3, esta no se modifica. Finalmente se incluye una Escala Visual Análoga diseñada para valorar la presencia o ausencia de dolor relacionado con artritis y su severidad en la última semana. Las calificaciones globales de 0 a 1 representan una discapacidad leve a moderada, las calificaciones de 1 a 2 discapacidad moderada a severa y calificaciones de 2 a 3 discapacidad severa a muy severa. Las calificaciones promedio que han sido reportadas en estudios poblacionales es de 0.49, en osteoartritis de 0.8 y en artritis reumatoide de 1.2. El HAQ es muy sensible al cambio y usualmente se considera que la diferencia mínima clínicamente importante es de 0.22 (75-78) (ver anexo II)

8) *Instrumento para medir calidad de vida:* Se aplicará la encuesta SF-36 validada en México. (Anexo II) El SF-36 (Short form 36 health survey) es un cuestionario genérico autoadministrado que consta de 36 ítems que exploran 8 dimensiones del estado de salud (Función física, función social, rol físico, dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad, rol emocional y salud mental) Incluye dos medidas de resumen: componente de escala física y componente de escala mental. La calificación se realiza graduando las respuestas para cada ítem de 0-100 para después promediar los puntajes de los ítems para dar el puntaje a cada dimensión. Detecta estados positivos y negativos de salud. En México Durán-Arenas y colaboradores han establecido valores normativos por grupos de edad y regiones del país. (79-80)

9) Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS): es un cuestionario autoaplicado específico para artritis reumatoide. Se compone de 44 ítems agrupados en 9 categorías. Las respuestas se eligen de una escala Likert que va de nunca a siempre y se califica de 0 a 7 de acuerdo a la dirección positiva o negativa de la pregunta. Cada categoría es promediada por el número de preguntas contestadas y transformada en base 10. A mayor calificación peor calidad de vida (81) (Anexo II)

10) Inventario para la Depresión de Beck (BDI): Es el instrumento de autoinforme más utilizado internacionalmente para cuantificar los síntomas depresivos en poblaciones normales y clínicas. En el formato de 21 reactivos

cuenta con dos versiones, la de 1961 y la de 1978. La versión adaptada y validada para población mexicana es la de 1961. El BDI consta de 21 ítems para evaluar la intensidad de la depresión. En cada uno de los ítems el sujeto tiene que elegir aquella frase entre un conjunto de cuatro alternativas, siempre ordenadas por su gravedad, que mejor se aproxima a su estado durante la última semana incluyendo el día en que completa el inventario. Cada reactivo se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida. La puntuación total varía de 0 a 63. En el caso de que el sujeto elija más de una alternativa en un ítem dado, se considera sólo la puntuación de la frase elegida de mayor gravedad. La pérdida de peso (ítem 19) sólo se valora si el sujeto indica no estar bajo dieta para adelgazar. En el caso de que lo esté, se otorga una puntuación de 0 en el ítem. El punto de corte para clasificar a los sujetos en deprimidos o no deprimidos es 18 (82). El BDI tarda aproximadamente 10 minutos en completarse, aunque se requiere un nivel de quinto a sexto grado de primaria para un adecuado entendimiento de las preguntas. Tiene una consistencia interna de 0.73 a 0.92 (alfa de Cronbach). La reproducibilidad test-retest es de 0.48 a 0.86. Tiene adecuada validez de contenido y de constructo. Es capaz de discriminar entre pacientes deprimidos y no deprimidos y correlaciona con otras escalas de depresión (validez convergente) como la de Hamilton. Con la calificación total pueden obtenerse los siguientes niveles de depresión:

5 a 9 población normal

10 a 18 depresión leve a moderada

19 a 29 depresión moderada a grave

30 a 63 depresión grave.

En pacientes mexicanos con AR se hizo una adaptación y validación del BDI. En esta versión los ítems 14 y 20 no tenían 4 posibles respuestas sino sólo 3 por lo cual la calificación total es de 0 a 61. En promedio se encontró una calificación de  $17.62 \pm 6.6$  y el mejor punto de corte fue de 16 (precisión de 0.88) con sensibilidad de 92% y especificidad de 86% así como un valor predictivo positivo de 80% (83) (Anexo II).

12) Estilo de enfrentamiento: Escala para medir estilos de enfrentamiento, desarrollado en México por la Dra. Isabel Reyes Lagunes en la Facultad de Psicología de la UNAM. (Anexo II) El enfrentamiento se refiere al conjunto de pensamientos, sentimientos y acciones con los que el enfermo responde a los problemas con el fin de conservar un estado de bienestar. La identificación de enfrentamiento incluye las dimensiones de estabilidad (rasgo) y varias más que obedecen a situaciones específicas (estados). El enfrentamiento se relaciona directamente con el contexto cultural en el que vive el individuo. La forma en que el enfermo se enfrenta a su enfermedad se relaciona con el apego al tratamiento, calidad de vida y discapacidad laboral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Van Riel PLCM, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. *Best practice & research clinical rheumatology* 2007; 21(5): 807-25.
2. Poulakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, Luukkainen R, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. A five-year randomized follow-up trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:55-62.
3. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best practice & research clinical rheumatology* 2007; 21(5): 943-67.
4. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:720-25.
5. Van der Helm-van Mil AHM, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity. *Arthritis Res Ther* 2006;8:216(doi:10.1186/ar1983) available online <http://arthritis-research.com/content/8/4/216>.
6. Pincus T, Kavanaugh A, Aletaha D, Smolen J. Complexities in defining remission in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl.43):S1-S6.
7. Saleem B, Nizam S, Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl.43):S33-S36.
8. Bykerk VP, Lie E, Bartlett SJ, Alten R, Boonen A, Christensen R, Furst DE. Establishing a core domain set to measure rheumatoid arthritis flare: report of the OMERACT 11 RA flare workshop. *J Rheumatol* 2014;41:709-809.
9. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl.43):S14-S21.
10. Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl.43):S22-S28.
11. Fransen J, van Riel PLCM. DAS remission cut points. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl.43):S29-S32.
12. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel LCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS-28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252-55.

13. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis. Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;9:2625-36.
14. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-57.
15. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806(DOI 10.1186/ar1740). Available online <http://arthritis-research.com/content/7/4/R796>.
16. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:975-9.
17. Aletaha D, Smolen JS. Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl. 43):S45-S51.
18. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:supp6:16-20.
19. Bernabe C, Thanh NX, Ohinmaa A, Homik J, Barr SG, Martin L, Maksymowych WP. Effect of remission definition on healthcare cost savings estimates for patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapies. *J Rheumatol* 2014;41:1600-606.
20. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-95.
21. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M. Drug free remission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) monotherapy (DREAM) study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-95.
22. Santos-Moreno P, Saavedra-Martínez G, Villareal L, Palomino A, Giraldo V, Gómez D, Bello-Gualtero J. Effectiveness of conventional DMARDs using a treat to target strategy in the context of a large cohort of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2014; DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4824.
23. Keystone EC, Pope JE, Thome JC, Poulin-Costello M, Phan-Cronis K, Vieira A, Haraoui B. Two-year radiographic and clinical outcomes from



- the Canadian methotrexate and etanercept outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:327-34.
24. Ma MHY, Scott IC, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL. Clinical and serological predictors of remission in rheumatoid arthritis are dependent on treatment regimen. *J Rheumatol* 2014;41:1298-1303.
  25. Voskuyl AE, Dijmans BAC. Remission and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl.43):S37-S40.
  26. Wells G, Boers M, Tugwell P, MDA working Group. Low disease activity state in rheumatoid arthritis: concepts and derivation of minimal disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl.43): S52-S59.
  27. Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Vibeke SC, Aletaha D, et al. Minimal disease activity for Rheumatoid Arthritis: A preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
  28. Alten R, Pohl C, Chov EH, Christensen R, Furst DE, Hewlett SF, Leong A, et al. Developing a construct to evaluate flares in rheumatoid arthritis: a conceptual report of the OMERACT RA flare definition working group. *J Rheumatol* 2011;38:1745-50.
  29. Yacici Y, Erkan D, Kulman I, Belostocki K, Harrison MJ. Decreased flares of rheumatoid arthritis during the first year of etanercept treatment: further evidence of clinical effectiveness in the "real world". *Ann Rheum Dis* 2002; 61:638-40.
  30. Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Can we discontinue synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4 Suppl 78):S4-8.
  31. Filippi N, Morel J, Combe B, Lukas C. Risk of relapse after discontinuing tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: a systematic review and meta-analysis. **DOI:** 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5498
  32. Bykerk VP, Shadick N, Frits M, Bingham CO 3rd, Jeffery I, Iannaccone C, Weinblatt M, Solomon DH. Flares in rheumatoid arthritis: frequency and management. A report from de BRASS registry. *J Rheumatol* 2014;41:227-34.
  33. Berthelot JM, De Bandt M, Morel J, Benatig F, Constantin A, Gaudin P, Le Loet X, et al. A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: The "FLARE" instrument. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1110-16.
  34. Buttgereit F, Wehling M, Burmester G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Steroids treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 761-67.
  35. Morand E. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 200-5.

36. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998; 316: 811-8.
37. Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 193-6.
38. Weisman MH. Should steroids be used in the management of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 189- 99.
39. Barreira-Mercado E. La corticoterapia en México y los esquemas terapéuticos. *Rev Metabol Óseo y Min* 2012;10:13-20.
40. Boers M. The case for corticosteroids in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:95-102.
41. Huerta-Yañez GF. Los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Mex Reumatol* 1998;13:227-9.
42. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Care Res* 2005;53:740-47.
43. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39:723-31.
44. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MAFJ, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-56.
45. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
46. Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 406-15.
47. Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Larsson A, Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27-31.
48. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, Jeka S, et al. Efficacy of modified-release versus standard

- prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1) a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:205-14.
49. Chikanza IC, Kozaci DL. Corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: molecular and cellular perspectives. *Rheumatology* 2004;43:1337-45.
  50. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N England J Med* 1995; 332:1351-62.
  51. INTE. Informes del Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades. México, DF. 2001 Ene-Dic. Informe especial No.: 36.
  52. Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, Casasola-Vargas J, Moctezuma-Ríos JF, García-García C, Medrano-Ramírez G, et al. The use of glucocorticoids by rheumatic patients before attending a specialized department: characteristics and extent of a major therapeutic problem. *J Clin Rheumatol* 2008;14(3):148-52.
  53. Badía-Flores J, Irazoque-Palazuelos F, Gutiérrez-Torres FJ, Villagómez -Calderón J, Salinas-García de la Cadena C, Casas-Mercado E, et al. Encuesta de pacientes en la consulta del reumatólogo. Informe preliminar. *Rev Mex Reumat* 2000; 15: 89-94.
  54. Badía-Flores J, Gutiérrez-Torres FJ, Villagómez -Calderón J, Salinas-García de la Cadena C, Casas-Mercado E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Encuesta de pacientes en la consulta externa de reumatología. Informe sobre terapéutica empleada. *Rev Mex Reumat* 2002; 17: 301-6.
  55. Huerta-Yañez G. El empleo de los corticoides (CO) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Resultados de la encuesta dirigida a los miembros de la Sociedad Mexicana de Reumatología (SMR). *Rev Mex Reumat* 1996; 11:125-8
  56. Huerta-Yañez G. Imposibilidad para suspender la corticoterapia oral en artritis reumatoide (AR). *Rev Mex Reumatol* 1995;10 (Spl 1):36.
  57. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002;31:751-78.
  58. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
  59. Álvarez-Hernández E, Mercado-Molina G. Utilidad del índice de gravedad del síndrome de Cushing (CSI) en pacientes con síndrome de Cushing iatrógeno. (en prensa)
  60. Álvarez-Hernández E, Barrera-Guerra RC, Duran-Pérez EG, Galván-Duarte RE, Saucedo-García R. Validación del índice de gravedad en

síndrome de Cushing modificado (CSIm) en pacientes con síndrome de Cushing iatrógeno. (en prensa)

61. Durán-Pérez EG, Álvarez-Hernández E, Serralde-Zuñiga AE, Lujano-Nicolás LA, Moreno-Loza O, Segovia-Palomo A, Sánchez-Pedraza V, et al. Comparación del índice de gravedad en síndrome de Cushing entre pacientes con origen endógeno y iatrogénico de la enfermedad. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:426-33.
62. Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Burgos-Vargas R. Elaboración y validación preliminar de un cuestionario de cumplimiento y alianza terapéutica en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2010;6 Supl. 1:27.
63. Álvarez-Hernández E, Upegui-Arango LD, Vázquez-Mellado J, Aranda-Arreola E, Burgos-Vargas R, Peláez-Ballestas I. Rasch analysis of the therapeutic Alliance questionnaire for rheumatic diseases (TAQRDIS) in patients with gout and rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 2): 882.
64. Álvarez-Hernández E, Upegui-Arango LD, Vázquez-Mellado J, Aranda-Arreola E, Burgos-Vargas R, Peláez-Ballestas I. Validity of the therapeutic Alliance questionnaire for rheumatic diseases in patients with gout and rheumatoid arthritis (RA): utility of classical theory and Rasch analysis. (En prensa).
65. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology* 2000;39:321-27.
66. Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Vibeke SC, Aletaha D, et al. Minimal disease activity for Rheumatoid Arthritis: A preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
67. Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 1999;38:941-7.
68. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 216-220.
69. Mercado-Molina G, Álvarez-Hernández E. Correlación del índice de gravedad de Cushing (CSI) con variables clínicas en síndrome de Cushing iatrógeno (SCI). *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl.1: 16.
70. Barrera-Guerra RC, Álvarez-Hernández E, Durán-Pérez EG, Galván-Duarte RE M en C, Saucedo-García R M en C. Validación del Índice de Gravedad en Cushing (CSI) modificado en pacientes con síndrome de Cushing iatrogénico. *Reumatol Clin* 2009;5 Supl.1: 66-67.

71. Durán-Pérez EG, Álvarez-Hernández E, Serralde-Zuñiga AE, Lujano-Nicolás LA, Moreno-Loza O, Segovia-Palomo A, Sánchez-Pedraza V, Arellano-Montaña S. Comparación del índice de gravedad del síndrome de Cushing entre pacientes de origen endógeno y iatrogénico de la enfermedad. *Endocrinol Nutr* 2010;57(9):426-33.
72. Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
73. Anez LM, Paris M, Bedregal LE, Davidson L, Grilo CM. Application of cultural constructs in the care of first generation Latino clients in a community mental health setting. *Journal of Psychiatric Practice* 2005;11:221-230
74. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718-22.
75. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 117-21.
76. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: The health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.
77. Bruce BB, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health and Quality of life outcomes* 2003; 1: 20-25
78. Bruce BB, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003; 30: 167-78.
79. Zúñiga MA, Carrillo-Jiménez GT, Fos PJ, Gandek B, Medina-Moreno MR. Evaluación del estado de salud con la encuesta SF-36: resultados preliminares en México. *Salud Pública Mex* 1999; 41: 110-18.
80. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato corto 36. *Salud Pública Mex* 2004; 46: 306-15.
81. Abello-Banfi M, Cardiel MH, Ruíz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. Quality of life in rheumatoid arthritis: Validation of a Spanish version of the Arthritis Impact Measurement Scales (Spanish-AIMS). *J Rheumatol* 1994;21:1250-5.

82. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema* 1998;10:303-18.
83. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema* 1998;10:303-18.
84. Bechman K, Tweehuysen L, Garrood T, Scott DL, Cope AP, Galloway JB, Ma MHY. Flares in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: Predictability and association with worse clinical outcomes. *J Rheumatol* 2018;45:1515-21.

ANEXOS:

**DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)**

DATOS DEMOGRÁFICOS:

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Nivel socioeconómico: \_\_\_\_\_

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE AR (ACR 1987)**

Criterio	SI	NO
1) Rigidez articular matutina que dura al menos una hora		
2) Artritis de por lo menos 3 segmentos articulares observado por un médico.		
3) Por lo menos un área inflamada en una articulación de la muñeca, MCF o IFP		
4) Afección bilateral aunque no sea totalmente simétrica		
5) Nódulos reumatoides		
6) Factor reumatoide sérico positivo		
7) Cambios radiográficos típicos de AR		
Total		

Los criterios 1 al 4 deben de estar presentes por lo menos durante 6 semanas.

A) Fecha de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_

B) Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Retraso diagnóstico (en años): (A-B): \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cualquier respuesta "No" hace al paciente **no elegible** para su enrolamiento a este estudio.

Criterio #	Si	No
1) Pacientes mayores de 18 años de edad		
2) Con diagnóstico clínico de AR de acuerdo a los criterios del ACR de 1987		
3) Con criterios de remisión (ACR o DAS-28) o al menos criterios de MAE por lo menos durante 8 semanas		
4) Tener un tratamiento estable con cualquiera de los siguientes medicamentos (solos o en combinación) por lo menos durante 3 meses: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Agentes inmunosupresores como metotrexato, lefunomida, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina.</li><li>▪ Fármacos modificadores de la respuesta biológica (anti TNF<math>\alpha</math>, rituximab, adalimumab, tocilizumab)</li><li>▪ AINES y analgésicos u otros fármacos concomitantes</li></ul>		
5) Los pacientes con uso de GC deben tener una dosis estable de no más de 10 mg al día de prednisona o equivalente por lo menos 4 semanas. Los pacientes sin uso de GC deben no haber recibido ninguna dosis de GC por ninguna vía al menos 3 meses antes de su inclusión.		
6) Tener la capacidad de entender los requerimientos del estudio, firmar un consentimiento informado y completar los procedimientos del protocolo de estudio.		



## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cualquier respuesta "Si" hace al paciente **no elegible** para su enrolamiento a este estudio.

Criterio #	Si	No
1) El paciente no sabe leer ni escribir		
2) Tiene una o más comorbilidades sin control adecuado		
3) Tiene procesos infecciosos activos		
4) Tener uso actual o antecedente de abuso o dependencia de drogas o alcohol en el último año previo al día 0.		

#### Patrón de AR

Tipo de progresión	si	no
Progresiva		
Intermitente		
Maligna o con manifestaciones extraarticulares		

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

#### Criterios de Remisión y MAE:

ACR: 5/6 durante 2 meses	si	no
1) RAM < 15 minutos		
2) Sin fatiga		
3) Sin dolor articular (por historia)		
4) Sin articulaciones hipersensibles		
5) Sin articulaciones inflamadas		
6) VSG < 30 mm/h en mujeres y < 20 mm/h en hombres		
DAS-28 ≤ 2.6		
Mínima actividad de la enfermedad (MAE) 5/7		
1) EVA de dolor (0-10) ≤ 2		
2) Número de articulaciones inflamadas (0-28) ≤ 1		
3) Número de articulaciones dolorosas (0-28) ≤ 1		
4) HAQ ≤ 0.5		
5) Valoración global por el médico (EVA 0-10) ≤ 1.5		
6) Valoración global por el paciente (EVA 0-10) ≤ 2		
7) VSG ≤ 20		
DAS-28 ≤ 2.85		
Sin articulaciones inflamadas ni dolorosas y VSG ≤ 10		

Fecha en que se reportó remisión o MAE \_\_\_\_\_

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

#### Examen físico:

Sistema corporal	Normal	Anormal	No realizado	Si es anormal describa	Relacionado con AR
Apariencia general					
Piel					
ORL					
Cardio-Vascular					
Pulmonar					
Gastro-intestinal					
Genito-urinario					
Mamas					
Linfático					
Músculo-esquelético					
Extremidades					
Neurológico					
Oftalmológico					
Otros					

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**DETERMINACIÓN DE PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EN REMISIÓN O CON MINIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) Y USO DE GLUCOCORTICOIDES (GC)**

Visita \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Clave paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Examen físico-Hallazgos adicionales

Hubo alguna anomalía clínicamente significativa, nueva o agravada en el examen físico

Si  No

Si es si especifique:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

El paciente ha experimentado una exacerbación desde la última visita

Si  No

Fecha de inicio de la recaída: \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_

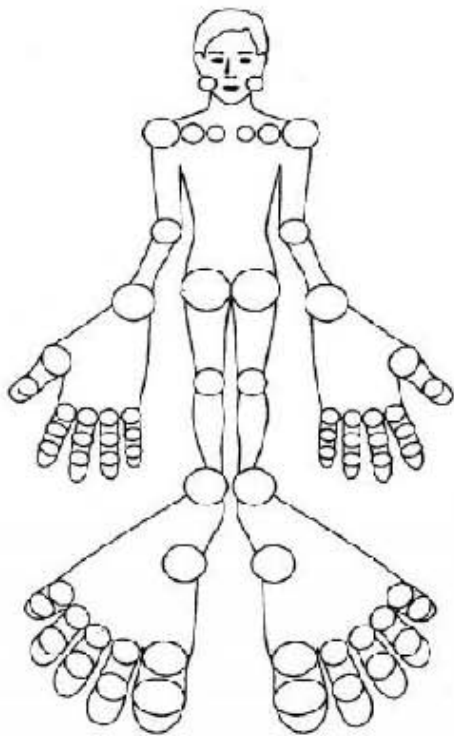
Talla \_\_\_\_\_

## HOJA PARA CUENTA ARTICULAR

Fecha de aplicación \_\_\_\_\_

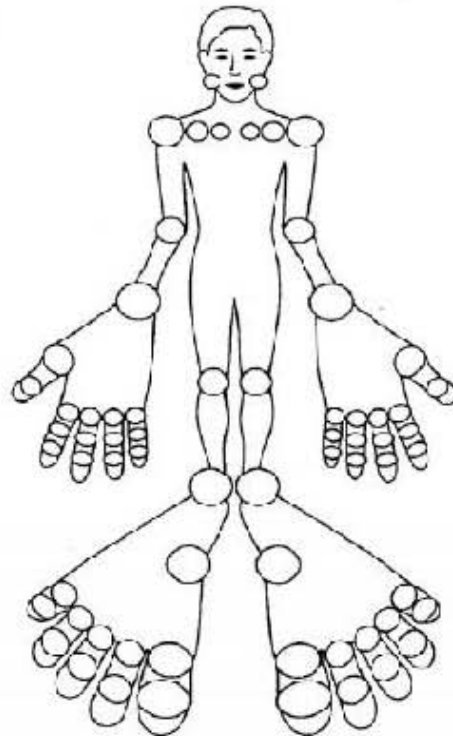
Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Articulaciones dolorosas



Número □□

Articulaciones inflamadas



Número □□

## HOJA DE MEDICAMENTOS

Nombre	Dosis	Unidad	Ruta	Frecuencia	Indicación	Fecha de inicio	Fecha de término
1)							
2)							
3)							
4)							
5)							
6)							
7)							
8)							
9)							
10)							
11)							
12)							
13)							
14)							
15)							
16)							
17)							
18)							
19)							
20)							

# CONTEO ARTICULAR DAS-28 (AR)

## HOJA DE CONTEO ARTICULAR

INSTITUCION
NOMBRE DEL PACIENTE
DIAGNOSTICO

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

Total                      Inflamadas            Dolorosas     

Hinchadas (0-28)

Dolorosas (0-28)

Eritrosedimentación (VSG/PCR)

EVA actividad de la enfermedad paciente (0-100mm)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nada muy activa

EVA actividad de la enfermedad médico

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**DAS28(VSG) = 0.56\*√(AD28) + 0.28\*√(AI28) + 0.70\*Ln (VSG) + 0.014\*VGP**

**DAS28(PCR) = 0.56\*√AD + 0.28\*√AI + 0.36\*ln (PCR+1) + 0.014\*VGP + 0.96**

**SDAI = AD+AI+VGP+VGM+PCR**

**CDAI = AD+AI+VGP+VGM**


/ 
  /

Fecha: d / m / a

## HAQ-CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE SALUD

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

PATKEY# \_\_\_\_\_  
QUESTDAT \_\_\_\_\_

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

HAQADMIN \_\_\_\_\_

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

QUESTYPE \_\_\_\_\_

	Sin NINGUNA Dificultad	Con ALGUNA Dificultad	Con MUCHA Dificultad	NO PUDE Hacerlo
--	------------------------------	-----------------------------	----------------------------	--------------------

PMSVIS \_\_\_\_\_

RASTUDY \_\_\_\_\_

QUESTNUM \_\_\_\_\_

### VESTIRSE Y ARREGLARSE

¿Pudo usted:

- |   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| - Vestirse solo/a, incluyendo amarrarse las agujetas de los zapatos y abotonarse? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| - Lavarse el cabello?   | _____ | _____ | _____ | _____ |

DRESSNEW \_\_\_\_\_

### LEVANTARSE

¿Pudo usted:

- |   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| - Levantarse de una silla sin apoyarse? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| - Acostarse y levantarse de la cama?    | _____ | _____ | _____ | _____ |

RISENEW \_\_\_\_\_

### COMER

¿Pudo usted:

- |   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| - Cortar la carne?                              | _____ | _____ | _____ | _____ |
| - Llevarse a la boca una taza o un vaso llenos? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| - Abrir una caja nueva de un litro de leche?    | _____ | _____ | _____ | _____ |

EATNEW \_\_\_\_\_

### CAMINAR

¿Pudo usted:

- |   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| - Caminar fuera de su casa en un terreno plano? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| - Subir cinco escalones?                        | _____ | _____ | _____ | _____ |

WALKNEW \_\_\_\_\_

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

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

DRSGASST \_\_\_\_\_

RISEASST \_\_\_\_\_

EATASST \_\_\_\_\_

WALKASST \_\_\_\_\_

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

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



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

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

Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) Spanish version

Componente	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Rara vez	Casi nunca	Nunca
<b>MOVILIDAD</b>							
4. Debido a su enfermedad ¿cuánto tiempo permanece sentada (o) o en su cama durante el día?	7	6	5	4	3	2	1
3. ¿Puede utilizar transporte público (autobús)?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Necesita ayuda de otra persona para salir de casa?	7	6	5	4	3	2	1
1. ¿Le obliga su enfermedad a permanecer en casa la mayor parte del día?	7	6	5	4	3	2	1
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>							
5. Para caminar ¿necesita la ayuda de otra persona, bastón, muletas o andadera?	7	6	5	4	3	2	1
4. ¿Puede caminar una cuadra o subir un piso sin ayuda?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Puede caminar varias cuerdas o subir o bajar varios pisos sin ayuda?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Puede inclinarse, levantarse o girarse?	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Puede usted correr, levantar objetos pesados o hacer deporte?	1	2	3	4	5	6	7
<b>DESTREZA</b>							
5. ¿Puede escribir sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Puede abrir y cerrar la puerta con llave sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Puede abrocharse la ropa sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Puede atar los cordones de sus zapatos sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Puede abrir una tapa de rosca (no muy apretada) sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
<b>DESEMPEÑO SOCIAL</b>							
7. ¿Puede tomar sus medicinas sola (o)?	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿Puede utilizar el teléfono sin ayuda?	1	2	3	4	5	6	7
5. ¿Puede usted sacar el dinero (sin ayuda)?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Puede cocinar sola (o)?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Puede lavar ropa sin ayuda?	1	2	3	4	5	6	7
2. Si tiene usted coche ¿Puede ir de compras?	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Puede hacer sola las labores de la casa? (En caso de hombre, ¿Puede realizar trabajos manuales?)	1	2	3	4	5	6	7

ACTIVIDAD SOCIAL	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Rara vez	Casi nunca	Nunca
Durante el último mes, ¿Con qué frecuencia:							
5. ¿Habló por teléfono con familiares o amigos?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Tuvo relaciones sexuales?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Tuvo visitas?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Tuvo reuniones con familiares o amigos?	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Visitó a parientes o amigos?	1	2	3	4	5	6	7
<b>ACTIVIDADES COTIDIANAS</b>							
4. ¿Necesita ayuda para usar el excusado?	7	6	5	4	3	2	1
3. ¿Necesita ayuda para caminar en casa?	7	6	5	4	3	2	1
2. ¿Necesita ayuda para vestirse?	7	6	5	4	3	2	1
1. ¿Necesita ayuda para bañarse?	7	6	5	4	3	2	1
<b>DOLOR</b>							
Durante el mes pasado:							
4. ¿Con qué frecuencia tuvo dolor fuerte a causa de su artritis?	7	6	5	4	3	2	1
3. ¿Cómo describiría el dolor de su artritis?	7	6	5	4	3	2	1
2. ¿Cuánto le duraba el entumecimiento después de levantarse?	7	6	5	4	3	2	1
1. ¿Con qué frecuencia tuvo dolor en dos o más articulaciones a la vez?	7	6	5	4	3	2	1
<b>DEPRESION</b>							
Durante el mes pasado:							
6. ¿Con qué frecuencia pensó que sus familiares o amigos estarían mejor si usted muriera?	7	6	5	4	3	2	1
5. ¿Con qué frecuencia se sintió tan triste que nada le animaba?	7	6	5	4	3	2	1
4. ¿Con qué frecuencia se ha sentido decaída (o)?	7	6	5	4	3	2	1
3. ¿Con qué frecuencia pensó que "nada le salía bien"?	7	6	5	4	3	2	1
2. ¿Con qué frecuencia se sintió desanimada (o)?	7	6	5	4	3	2	1
1. ¿Con qué frecuencia se sintió satisfecha (o) con las cosas que hacía?	1	2	3	4	5	6	7
<b>ANSIEDAD (ANGUSTIA)</b>							
Durante el mes pasado:							
6. ¿Con qué frecuencia se sintió tenso (a) o desesperado (a)?	7	6	5	4	3	2	1
5. ¿Con qué frecuencia se ha sentido nervioso (a)?	7	6	5	4	3	2	1
4. ¿Con qué frecuencia le costó trabajo calmarse?	7	6	5	4	3	2	1
3. ¿Con qué frecuencia se tranquilizó sin dificultad?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Con qué frecuencia se sintió calmado y en paz?	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Con qué frecuencia se sintió relajado (a) y sin preocupaciones?	1	2	3	4	5	6	7

## INVENTARIO DE BECK

Este inventario consiste en una serie de **21** grupos de oraciones. Por favor lea cuidadosamente cada grupo y escoja la oración que describa mejor como se ha sentido en la última semana, incluyendo hoy. Marque con una "x" la oración que haya escogido. Si varias oraciones en el grupo parecen aplicarse a su caso, marque sólo una. Asegúrese de leer todas las frases en cada grupo antes de contestar. Gracias.

---

### 1. Estado de ánimo

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste.
- 2 Estoy triste todo el tiempo y no me puedo reponer.
- 3 Estoy tan triste o infeliz que no lo puedo soportar.

### 2. Pesimismo

- 0 No me siento desanimado (a) acerca del futuro.
- 1 Me siento desanimado (a) acerca del futuro.
- 2 Siento que no tengo para que pensar en el porvenir.
- 3 Siento que no hay esperanza en el futuro y que las cosas no pueden mejorar.

### 3. Sentimientos de fracaso

- 0 No me siento como un fracasado (a).
- 1 Siento que he fracasado más que otras personas.
- 2 Conforme veo atrás en mi vida, todo lo que puedo ver son muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un completo fracaso.

### 4. Insatisfacción

- 0 Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.
- 1 No disfruto de las cosas como antes.
- 2 Ya no tengo satisfacción de nada.
- 3 Estoy molesto (a) e insatisfecho (a) con todos.

### 5. Sentimientos de culpa

- 0 No me siento culpable.
- 1 En algunos momentos me siento culpable.
- 2 La mayor parte del tiempo me siento algo culpable.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

### 6. Sentimientos de castigo

- 0 No siento que seré castigado (a).
- 1 Siento que seré castigado (a).
- 2 Creo que seré castigado (a).
- 3 Siento que estoy siendo castigado (a).

### 7. Odio a sí mismo

- 0 No me siento descontento (a) conmigo mismo.
- 1 Me siento descontento (a) conmigo mismo.
- 2 Me siento a disgusto conmigo mismo.
- 3 Me odio a mi mismo.

### 8. Autoacusación

- 0 No siento que sea peor que otros.
- 1 Me criticó a mi mismo por mi debilidad y mis errores.

- 2 Me culpo todo el tiempo por mis errores.
  - 3 Me culpo por todo lo malo que sucede.
9. Impulsos suicidas
- 0 No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.
  - 1 Tengo ideas de suicidarme pero no lo haría.
  - 2 Quisiera suicidarme.
  - 3 Me suicidaría si tuviera la oportunidad.
10. Períodos de llanto
- 0 No lloro más que de costumbre.
  - 1 Lloro más que antes.
  - 2 Lloro todo el tiempo.
  - 3 Podría llorar pero ahora no puedo aunque quiera.
11. Irritabilidad
- 0 Ahora no estoy más irritable que antes.
  - 1 Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
  - 2 Me siento irritado (a) todo el tiempo.
  - 3 No me irrito para nada con las cosas que antes me irritaban.
12. Aislamiento social
- 0 No he perdido el interés en la gente.
  - 1 No me interesa la gente como antes.
  - 2 He perdido la mayor parte de mi interés en la gente.
  - 3 He perdido todo el interés en la gente.
13. Indecisión
- 0 Tomo decisiones tan bien como siempre.
  - 1 Pospongo decisiones con más frecuencia que antes.
  - 2 Se me dificulta tomar decisiones.
  - 3 No puedo tomar decisiones en nada.
14. Imagen corporal
- 0 No siento que me vea más feo (a) que antes.
  - 1 Me preocupa que me vea feo (a) y viejo (a).
  - 2 Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que hacen que me vea feo (a).
  - 3 Me siento feo (a) y repulsivo (a).
15. Capacidad laboral
- 0 Puedo trabajar tan bien como antes.
  - 1 Tengo que hacer un trabajo extra para iniciar algo.
  - 2 Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa.
  - 3 No puedo trabajar para nada.
16. Trastornos del sueño
- 0 Duermo tan bien como antes.
  - 1 No duermo tan bien como antes.
  - 2 Me despierto 1 ó 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormirme.
  - 3 Me despierto muchas horas antes de mi hora acostumbrada y no puedo volver a dormirme.
17. Cansancio
- 0 No me canso más de lo habitual.
  - 1 Me canso mas fácilmente que antes.
  - 2 Me canso de hacer casi cualquier cosa.
  - 3 Me siento muy cansado (a) de hacer cualquier cosa.

18. Pérdida de apetito

- 0 Mi apetito es igual que siempre.
- 1 Mi apetito no es tan bueno como antes.
- 2 Casi no tengo apetito.
- 3 No tengo apetito en lo absoluto.

19. Pérdida de peso

- 0 No he perdido peso o casi nada.
- 1 He perdido mas de 2.5 kilos.
- 2 He perdido mas de 5 kilos.
- 3 He perdido mas de 7.5 kilos.

(Estoy a dieta: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ )

20. Hipocondría

- 0 Mi salud no me preocupa más que antes.
- 1 Me preocupan molestias como dolor de cabeza, malestar estomacal o estreñimiento.
- 2 Estoy constantemente pendiente de lo que me sucede y de cómo me encuentro
- 3 Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa.

21. Libido

- 0 Mi interés por el sexo es igual que antes.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo que antes.
- 2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo que antes.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Escala de enfrentamiento

**NOMBRE:**

**FECHA:**

A continuación encontrarás una serie de afirmaciones que describen cosas que la gente hace cuando tienen problemas **en diferentes situaciones**; como se te presentarán **en el encabezado de cada hoja**. Como puedes ver hay siete cuadros después de la frase en los que deberás marcar con una **X** el cuadro que represente mejor la frecuencia con la que tú haces esas cosas. Ten en cuenta que **entre más grande y más cercano esté el cuadro significa que llevas a cabo esa conducta con mayor frecuencia y entre más alejado esté indicará que nunca haces eso**. Encuentra el punto que mejor te represente utilizando la diversidad de cuadros.

Ejemplo:

**CUANDO TENGO PROBLEMAS CON LA AUTORIDAD. YO...**

	siempre						nunca
Me asusto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contesta tan rápido como te sea posible, sin ser descuidado(a). Contesta en todos los renglones, dando una sola respuesta en cada uno de ellos.

Tus respuestas son totalmente confidenciales, recuerda que debes responder **“COMO ERES SIEMPRE, NO COMO TE GUSTARÍA SER”**

Gracias por tu cooperación.

## CUANDO TENGO PROBLEMAS CON MI SALUD YO...

		siempre					nunca	
1	Tomo medicinas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Me mantengo ocupado para no pensar en ello.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Me molesto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Trato de dormir, para no pensar en eso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Me alimento bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Me cuido, siguiendo mi tratamiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Consulto al doctor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Pienso que son pruebas que me pone la vida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Me desespero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Veo lo positivo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Me esfuerzo por encontrarle sentido.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Me pongo triste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Siento malestar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Me doy cuenta de lo importante que es la vida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	No le doy importancia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Busco a alguien que me ayude, a decidir que hacer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	No me preocupo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Pido que me recomienden a un doctor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D.R. Reyes Lagunes, I. y Góngora Coronado, E.  
 © 1996 Unidad de Investigaciones Psicosociales. UNAM  
 Proyecto CONACyT 1084 P-H

## Índice de Gravedad del síndrome de Cushing (CSI)

- 1) Distribución de la grasa (Si hay facies de luna llena aumentar un punto en las dos primeras categorías)
  - 0= normal (ICC: <0.95 hombres o < 0.85 mujeres)
  - 1= obesidad central leve (ICC: 0.95 a 1.0 en hombres o 0.85 a 0.95 en mujeres)
  - 2= Obesidad central marcada (ICC: > 1.0 en hombres o > a 0.95 en mujeres)
- 2) Lesiones cutáneas
  - 0= ausente
  - 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones (extensión de  $\leq 18\%$  de sc)
  - 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones. (> 18 % de sc)
- 3) Debilidad muscular
  - 0= ausente (grado 5)
  - 1= leve/moderada (sin incapacidad funcional) (Grado 3+ a 4)
  - 2= Grave (con incapacidad funcional) (grado 0 a 3-)
- 4) Trastornos de conducta
  - 0= ausente
  - 1= leves ( cambios de conducta menores que no requieren apoyo psiquiátrico)
  - 2= graves (trastornos de conducta mayores que afectan substancialmente los niveles individuales de funcionamiento y requieren ayuda psiquiátrica)
- 5) Hipertensión<sup>1</sup>
  - 0= ausente (presión sanguínea diastólica  $\leq 90$  mmHg)
  - 1= Leve/moderada (presión sanguínea diastólica >90 mmHg y  $\leq 105$  mmHg)
  - 2= grave (presión sanguínea diastólica >105 mmHg)



## 6) Diabetes<sup>2</sup>

- 0= ausente (puede existir tolerancia a la glucosa disminuida)
- 1= leve/moderada (glucosa sérica < 11 mmol/l o 198 mg/dl)
- 2= grave (glucosa sérica ≥ 11 mmol/l o 198 mg/dl)

## 7) Hipokalemia<sup>3</sup>

- 0= ausente (K sérico > 3.4 mmol/l)
- 1= leve (K sérico 3.4-3.2 mmol/l)
- 2= grave (K sérico < 3.2 mmol/l)

## 8) Alteraciones relacionadas al género

### a. Mujeres

- 0= ausente
- 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; anormalidades menstruales.
- 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; amenorrea.

### b. Hombres

- 0= ausente
- 1= disminución de la libido, impotencia ocasional
- 2= impotencia

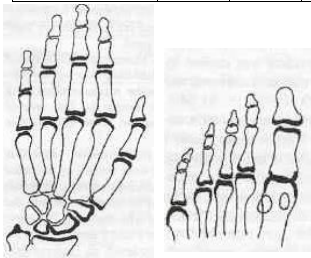
<sup>1</sup> La determinación de la presión sanguínea se refiere a la mediana de valores sin uso de tratamiento antihipertensivo.

<sup>2</sup> Los niveles de glucosa se refieren a la mediana de valores sin uso de tratamiento específico.

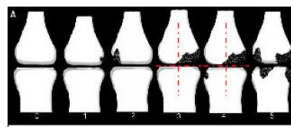
<sup>3</sup> Los niveles de potasio se refieren a la mediana de valores sin tratamiento específico.

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha de radiografía \_\_\_\_\_ Número radiografía \_\_\_\_\_

Mano Derecha(Erosiones)							Mano Izquierda(Erosiones)						
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Cubito							Cubito						
Radio							Radio						
Semilunar							Semilunar						
Escafoides							Escafoides						
Trapezio-Trapezoide							Trapezio-Trapezoide						
Base 1ªMCPF							Base 1ªMCPF						
1ª MCPF							1ª MCPF						
2ª MCPF							2ª MCPF						
3ª MCPF							3ª MCPF						
4ª MCPF							4ª MCPF						
5ª MCPF							5ª MCPF						
1ª IFP pulgar							1ª IFP pulgar						
2ª IFP							2ª IFP						
3ª IFP							3ª IFP						
4ª IFP							4ª IFP						
5ª IFP							5ª IFP						
Pie Derecho (Erosiones)							Pie Izquierdo (Erosiones)						
1ª MTF							1ª MTF						
2ª MTF							2ª MTF						
3ª MTF							3ª MTF						
4ª MTF							4ª MTF						
5ª MTF							5ª MTF						
1ª IFP							1ª IFP						



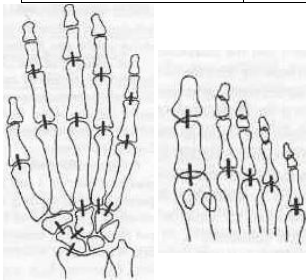
METODO DE EVALUACION RADIOLOGICA 1989 Método de Sharp/van der Heijde. Erosiones articulares



Grado= 0	Normal
Grado =1	Erosiones discretas ó en un cuadrante de la art.
Grado= 2	Erosión no sobrepase la línea media imaginaria ó erosiones en 2 cuadrantes de la art.
Grado= 3	Erosión grande extensa sobre una línea media imaginaria. ó en 3 cuadrante de la art.
Grado= 4	Erosión en 4 cuadrantes de la art ó 75% superficie articular.
Grado= 5	Erosión toda superficie articular, colapso óseo

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha de radiografía \_\_\_\_\_ Número radiografía \_\_\_\_\_

Mano Derecha (↓ Espacio articular)						Mano Izquierda (↓ Espacio articular)					
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Radio-escafoides						Radio-escafoides					
TrapezioTrapezoide-Escafoides						TrapezioTrapezoide-Escafoides					
Escafooides-Hueso Grande						Escafooides-Hueso Grande					
3ª CMC						3ª CMC					
4ª CMC						4ª CMC					
5ª CMC						5ª CMC					
1ª MCPF						1ª MCPF					
2ª MCPF						2ª MCPF					
3ª MCPF						3ª MCPF					
4ª MCPF						4ª MCPF					
5ª MCPF						5ª MCPF					
2ª IFP						2ª IFP					
3ª IFP						3ª IFP					
4ª IFP						4ª IFP					
5ª IFP						5ª IFP					
Pie Derecho (↓ Espacio articular)						Pie Izquierdo (↓ Espacio articular)					
1ª MTF						1ª MTF					
2ª MTF						2ª MTF					
3ª MTF						3ª MTF					
4ª MTF						4ª MTF					
5ª MTF						5ª MTF					
1ª IFP						1ª IFP					



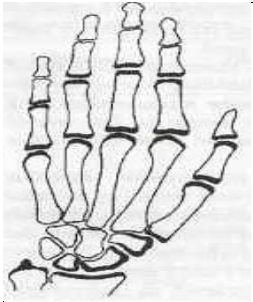
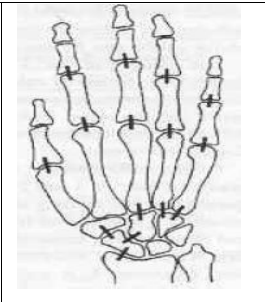
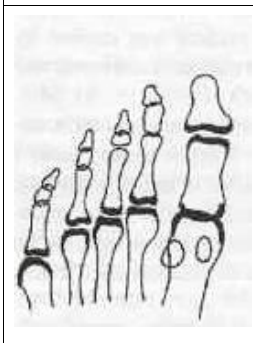
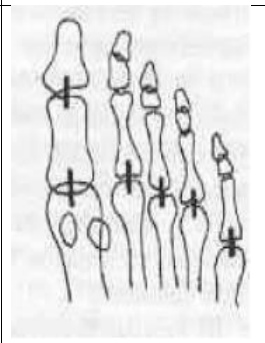
METODO DE EVALUACION RADIOLOGICA 1989 Método de Sharp/van der Heijde. Espacio articular

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



Fecha de radiografía \_\_\_\_\_

Número radiografía \_\_\_\_\_

	<p>MANO DERECHA EROS DEA Total</p>		<p>MANO IZQUIERDA EROS DEA Total</p>
	<p>PIE DERECHO EROS DEA Total</p>		<p>PIE IZQUIERDO EROS DEA Total</p>

CALIFICACIÓN TOTAL DEA \_\_\_\_\_  
 CALIFICACION TOTAL EROS \_\_\_\_\_  
 CALIFICACION TOTAL \_\_\_\_\_

**Nombre:**

**Fecha:**

**ENCUESTA DEL ESTADO DE SALUD SF-36**

**MÉXICO (SPANISH)**

5/97

IQOLA SF-36 Spanish ( México )  
Versión 1.2

ENCUESTA DEL ESTADO DE SALUD SF-36

**INSTRUCCIONES:** Esta encuesta le pide su opinión acerca de su salud. Esta información permitirá saber cómo se siente y qué bien puede hacer sus actividades normales.

Conteste cada pregunta marcando la respuesta como se le indica. Si no está seguro o segura de cómo responder a una pregunta, por favor dé la mejor respuesta posible.

1. En general, ¿diría que su salud es:

(marque un solo número)

- Excelente.....1
- Muy buena.....2
- Buena.....3
- Regular.....4
- Mala.....5

2. Comparando su salud con la de hace un año, ¿cómo la calificaría en general ahora?

(marque un solo número)

- Mucho mejor ahora que hace un año.....1
- Algo mejor ahora que hace un año.....2
- Más o menos igual ahora que hace un año.....3
- Algo peor ahora que hace un año.....4
- Mucho peor ahora que hace un año.....5

3. Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer durante un día normal.  
¿ Su estado de salud actual lo/la limita para hacer estas actividades? Si es así, ¿cuánto?

(marque un solo número en cada línea)

<u>ACTIVIDADES</u>	Sí, Me limita mucho	Sí, Me limita Un poco	No, No me limita En absoluto
a. <b>Actividades vigorosas</b> , tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes intensos	1	2	3
b. Actividades moderadas, tales como mover una mesa, barrer, trapear, lavar, jugar béisbol montar bicicleta	1	2	3
c. Levantar o llevar las compras del mercado	1	2	3
d. Subir <b>varios</b> pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir <b>un</b> piso por la escalera	1	2	3
f. Doblarse, arrodillarse o agacharse	1	2	3
g. Caminar <b>más de un Kilómetro</b>	1	2	3
h. Caminar <b>varias cuadras</b>	1	2	3
i. Caminar una cuadra	1	2	3
j. Bañarse o vestirse	1	2	3

4. Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias normales a causa de su salud física?

(marque un número en cada línea)

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
A. Ha reducido el <b>tiempo</b> que dedicaba al trabajo o otras actividades	1	2
b. Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado	1	2
c. Ha tenido limitaciones en cuando al tipo de trabajo u otras actividades	1	2
d. Ha tenido dificultades en realizar su trabajo u otras actividades (por ejemplo, le ha costado más esfuerzo)	1	2

5. Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas en el trabajo u otras actividades diarias normales a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)?

(marque un número en cada línea)

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
a. Ha reducido el <b>tiempo</b> que dedicaba al trabajo u otras actividades		
b. Ha logrado hacer menos de lo que le hubiera gustado		
c. Ha dejado de hacer su trabajo u otras actividades <b>con el</b>		

<b>cuidado</b> de siempre		
---------------------------	--	--

6. Durante las últimas cuatro semanas, ¿en que medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales normales con la familias, amigos, vecinos o grupos?

(marque un solo número)

- Nada.....1
- Un poco.....2
- Más o menos.....3
- Mucho.....4
- Demasiado.....5

7. ¿Cuánto dolor físico ha tenido usted durante las cuatro últimas semanas?

(marque un solo número)

- Ningún dolor.....1
- Muy poco.....2
- Poco.....3
- Moderado.....4
- Severo.....5
- Muy severo.....6

8. Durante las últimas cuatro semanas, ¿Cuánto el dolor le ha dificultado su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos )?

(marque un solo número)

- Nada.....1
- Un poco.....2
- Más o menos.....3
- Mucho.....4
- Demasiado.....5

9. Estas preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted durante las últimas cuatro semanas. Por cada pregunta, por favor dé la respuesta que más se acerca a la manera como se ha sentido usted. ¿Cuánto tiempo durante las últimas cuatro semanas,...

	<b>Siempre</b>	<b>Casi siempre</b>	<b>Muchas veces</b>	<b>Algunas veces</b>	<b>Casi nunca</b>	<b>Nunca</b>
a. se ha sentido lleno de vida						
b. se ha sentido muy nerviosa?						
c. se ha sentido tan decaído de ánimo que nada podía alentarlos?						
d. Se ha sentido tranquilo y sosegado?						
e. ha tenido mucha energía?						
f. se ha sentido desanimado y triste?						
g. se ha sentido agotado?						
h. se ha sentido feliz?						
i. se ha sentido cansado?						

10. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.) (marque un solo número)

- Siempre.....1
- Casi siempre .....2
- Algunas veces.....3
- Casi nunca.....4
- Nunca.....5



11. ¿Qué tan CIERTA o FALSA es cada una de las siguientes frases para usted?  
 (marque un solo número)

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No sé	Bastante falsa	Totalmente Falsa
a. Parece que yo me enfermo un poco más fácilmente que otra gente	1	2	3	4	5
b. Tengo tan buena salud como cualquiera que conozco	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

## CUESTIONARIO DE ADHERENCIA Y ALIANZA TERAPÉUTICA (TAQRDiS)

Fecha: \_\_\_\_\_

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

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Primera visita  1

Subsecuente  2

Llenado por:

El paciente  1

Familiar(es)/acompañante(s)  2

El paciente y el encuestador  3

Solo el encuestador  4

Las respuestas que usted de en este cuestionario nos permitirán conocer las dificultades que tiene para tomar sus medicamentos. Por favor haga el esfuerzo de contestar todas las preguntas. Si usted no desea contestar una pregunta, por favor haga una línea por encima de ésta.

La mayoría de la gente con enfermedades reumáticas tiene que tomar muchas tabletas (cápsulas, comprimidos, pastillas, píldoras) a diferentes horas durante el día. Mucha gente encuentra que es difícil recordar siempre sus tabletas.

**Nosotros necesitamos entender lo que las personas con enfermedades reumáticas están haciendo con las tabletas. Por favor díganos lo que usted está realmente haciendo. No se preocupe por tener que decirnos que usted no se toma todas las tabletas. Nosotros necesitamos saber lo que está sucediendo realmente, no lo que usted cree que “nosotros queremos saber”. En este cuestionario no hay respuestas malas o erróneas, todo lo que usted nos diga servirá para comprender las dificultades que tiene para tomar sus medicamentos como se los recomendó su médico y nos servirá para ayudarlo a resolver estos problemas a usted y a otros pacientes con enfermedades parecidas.**

El cuestionario le hace preguntas acerca de los medicamentos que usted pudo haber **dejado** de tomar durante los últimos siete días.

Si usted no sabe cómo contestar una pregunta, pídale al entrevistador que le ayude. Muchas gracias por su colaboración.

- 1) Anote los nombres, dosis y frecuencia de los medicamentos que actualmente está tomando. (Este cuadro deberá ser llenado con ayuda del encuestador)

Nombre del medicamento	Dosis en miligramos por toma	Número de tabletas por dosis	*Frecuencia (Ver el listado en la parte inferior)
0) Ejemplo: Prednisona	7.5	1 ½	1
1)			
2)			
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			
10)			

\*La frecuencia se refiere a las veces que toma el medicamento en el día o semana o mes) A continuación se enlistan algunos ejemplos de los horarios más frecuentemente utilizados; llene la columna de acuerdo a este listado. (en caso de duda pregunte al encuestador)

- 1) Cada 24 horas
- 2) Cada 12 hrs
- 3) Cada 8 hrs
- 4) Cada 6 hrs
- 5) Cada semana
- 6) Cada quince días
- 7) Dos veces por semana
- 8) Cada tercer día
- 9) Una vez al mes
- 10) Otro: Especifique\_\_\_\_\_

**2) POR FAVOR ÍNDIQUE SI USTED NO SE TOMÓ UNA O MÁS DOSIS EN LA ÚLTIMA SEMANA.**

Si usted no dejó de tomar ninguna dosis pase a la pregunta 3.  
 Llene la tabla que sigue usando un renglón para cada medicamento que usted está tomando. En la tabla se le pregunta el número de DOSIS y no el número de PASTILLAS que dejó de tomar. (En caso de dudas solicite ayuda del encuestador)

Nombre de los medicamentos	CUANTAS DOSIS <u>DEJÓ</u> DE TOMAR ...													
	Ayer		Hace 2 días		Hace 3 días		Hace 4 días		Hace 5 días		Hace 6 días		Hace 7 días	
	Si	no	Si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
Ejm: Diclofenaco	X			x		x	x			x		x		x

1: si no dejo de tomar ninguna dosis

0: Si dejo de tomar alguna dosis

3) Durante la última semana ¿cuántos días ha dejado de tomar todas las dosis? **(Marque una casilla)**

- Ninguno  7
- Un día  6
- Dos días  5
- Tres días  4
- Cuatro días  3
- Cinco días  2
- Seis días  1
- Siete días  0

4). La mayoría de los medicamentos requieren ser tomados siguiendo un horario, como por ejemplo “2 veces al día” o “3 veces al día” o “cada 8 horas”. ¿Qué tanto siguió usted su horario específico durante los últimos siete días?

- Nunca  0
- Algunas veces  1
- Cerca de la mitad del tiempo  2
- La mayor parte del tiempo  3
- Todo el tiempo  4

5). ¿Alguno de sus medicamentos tiene instrucciones especiales, como, por ejemplo, “tómese con comida” o “con el estómago vacío” o “con suficiente líquido” o “tómese cada semana” o “tómese cada 48 horas”?

Si  0 ... Conteste la pregunta 5.1

No  1 ... }  
No sé  2 ... } Pase a la pregunta 6

5.1) Si la respuesta es sí, ¿con qué frecuencia siguió usted estas instrucciones especiales durante los últimos siete días?

- Nunca  0
- Algunas veces  1
- Cerca de la mitad del tiempo  2
- La mayor parte del tiempo  3
- Todo el tiempo  4

6) Algunas personas olvidan tomarse las tabletas los días del fin de semana. ¿Usted dejó de tomar alguno de los medicamentos el último fin de semana- el sábado pasado o el domingo pasado?

- Si  0
- No  1

7) ¿Toma usted el medicamento durante todo el tiempo que le recomendó su médico?

- Siempre  4  
 La mayor parte del tiempo  3  
 La mitad del tiempo  2  
 Algunas veces  1  
 Nunca  0

**Si usted nunca deja de tomar los medicamentos, por favor pase a la pregunta 9. De no ser así, conteste el siguiente grupo de preguntas.**

8). Las personas pueden dejar de tomar los medicamentos por varias razones. Esta es una lista de posibles razones por las cuales usted pudo dejar de tomar los medicamentos.

¿Con qué frecuencia y por qué dejó usted de tomar los medicamentos?

**Por favor marque una casilla en cada pregunta.**

	No 0	Si 1
1. Estaba lejos de casa		
2. Estaba ocupado (a) con otras cosas		
3. Simplemente se me olvidó		
4. Quería evitar que me hiciera daño (efectos secundarios)		
5. No quería que otros me vieran tomando medicamentos		
6. Tuve un cambio en mi rutina diaria		
7. Creí que era demasiado Medicamento		
8. Me dormí/estaba dormido (a) a la hora de tomar el medicamento		
9. Me sentí enfermo (a) o indispuesto (a)		
10. Me sentí deprimido (a)/agobiado (a)		
11. Tuve problemas para tomar las tabletas a determinadas horas (con las comidas, con el estómago vacío, etc.)		
12. Se me acabaron las tabletas		
13. Me sentí bien		
14. No entendí las indicaciones		
15. Otra razón: (Especifique)		

9) ¿Compra o consigue todos los medicamentos que le receta el médico?

Si  1 (pase a la pregunta 10)

No  0 (llene el cuadro 9.1)

9.1) ¿Por qué no compra o consigue todo el medicamento que le receta el médico?

No me alcanza el dinero	1
Considero que es mucho medicamento	2
No tienen en la farmacia de la institución (desabasto institucional)	3
Otros motivos (especifique) _____	4

10) Usted es atendido por el mismo médico:

Siempre  2

Frecuentemente  1

Nunca  0

11) ¿Cuánto tiempo le dedica su médico en cada consulta?

(0 = 0-10 min y 1 = >10 min)

---

---

12) Su médico le explica la receta, las indicaciones, el efecto, los beneficios y las posibles molestias (efectos adversos) que puede tener con el uso de cada uno de los medicamentos anotados en su receta

Si  1

No  0

13) ¿Entiende todas las indicaciones o explicaciones que le da su médico?

Si  1

No  0 ¿Por qué? \_\_\_\_\_

14) Si usted tiene dudas sobre sus medicamentos tiene confianza para preguntarle a su médico.

Si  1 (Pase a la pregunta 15)

No  0

14.1) ¿Porque razón no pregunta a su medico

a) Porque mi médico no me escucha  1

b) No hay suficiente confianza entre mi médico y yo  2

c) Consideró que mis dudas no son importantes  3

d) Otros motivos:(Especifique) \_\_\_\_\_  4

15) Sigue todas las indicaciones (medicamentos) y recomendaciones (dieta, actividad física, etc) que le menciona su médico

Si  1

No  0 ¿Por qué? \_\_\_\_\_

---

16) Acostumbra buscar más información acerca de la enfermedad que tiene y de los medicamentos que usa

Si  1 Llene la pregunta 16.1

No  0 ¿Por qué?: \_\_\_\_\_

16.1) Si contesto si a la pregunta previa, que fuente de información utiliza

a. Internet  1

b. Televisión  2

c. Radio  3

d. Libros/revistas  4

e. Opinión de otros médicos  5

f. Opinión de familiares o amigos  6

g. Otra (especifique)  7

17) Cuando no está de acuerdo con lo que su médico le indicó, usted que hace:

Siempre estoy de acuerdo  5

Lo comento con mi médico  4

Lo tomo a pesar de no estar de acuerdo  3

Cambio el medicamento por otro y le aviso al médico  2

Cambio el medicamento por otro y no le aviso al médico  1

No tomo el medicamento y no lo comento con el médico  0

m. Otro (especifique) \_\_\_\_\_

18) Cuando decide no tomar el medicamento que le recetaron o cambiarlo por otro medicamento que no le dio su médico ¿Qué decisión toma usted?

Toma la decisión usted solo (a)  0

Lo comenta con su familia o amigos  1

Lo comenta con otro médico  2

Lo comenta con su propio médico  3

No le ha pasado  4

**Muchas gracias por contestar estas preguntas.**