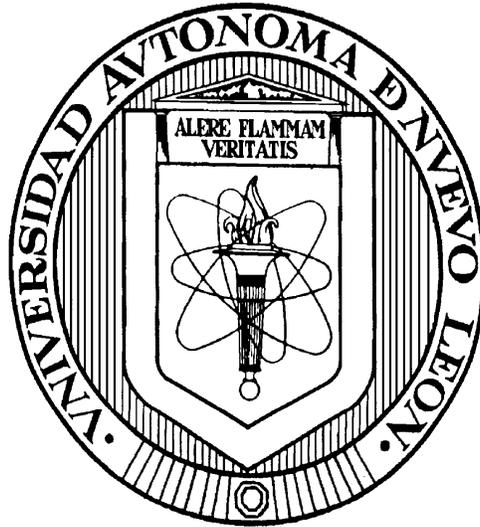


**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN FAMILIARES DE  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**POR**

**DRA. LORENA PEREZ BARBOSA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**MAYO, 2020**

**“MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN  
FAMILIARES DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dr. en C.  
MARIO ALBERTO GARZA ELIZONDO  
Director de Tesis**

---

**Dr. med. JORGE ANTONIO ESQUIVEL VALERIO  
Co-Director de Tesis**

---

**Dr. med. CASSANDRA MICHELLE SKINNER TAYLOR  
Miembro**

---

**Dr. med. DIONICIO ÁNGEL GALARZA DELGADO  
Miembro**

---

**Dr. med. CARLOS ALBERTO ACOSTA OLIVO  
Miembro**

---

**Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida llena de oportunidades.

A mis padres por su eterno apoyo y por enseñarme el camino de la honestidad y la responsabilidad.

A Carlos Israel, Carlos Alberto y Mariana por su amor incondicional, su paciencia ilimitada, su enorme apoyo y comprensión; este trabajo es de ellos ya que tomé mucho de su tiempo para realizarlo y aún así me han alentado a continuar.

A cada una de las personas con Artritis Reumatoide que me brindaron la confianza de valorar a sus familiares.

A mis amigas: Janett por sus consejos, a Cassandra por su empatía y apoyo moral, a Diana por sus recomendaciones, a Brenda por su importante ayuda, a Jacqueline por animarme a iniciar este trabajo y a Ingris por su tiempo y sus valiosas sugerencias que me ayudaron a concluir el proyecto y a continuar en la investigación.

A Andrés, Diana, Dina, Deyanira, Karla, Karen, Juan Manuel, Jorge H, Wendy, Jorge R. Elías, Ana, Cesar E, César V. por que con su trabajo diario me ayudaron a realizar paso a paso este proyecto.

A David Vega por ayudarme a iniciar el escrito y realizar el análisis estadístico,

A mis maestros Dr. Mario Garza, Dr Esquivel, Dr Villarreal, Dr Galarza por todo su apoyo, gracias a sus enseñanzas tan distintas y tan parecidas he aprendido tanto de Reumatología y de la vida misma. He aprendido a forjar mi criterio y mi propia manera de practicar la medicina.

Lorena Pérez Barbosa

*No era exactamente lo que ella esperaba, al principio no estaba convencida de iniciar ese viaje, pero durante el mismo se fueron presentando los acontecimientos que le ayudaron a entender por que estaba en ese camino y el beneficio de seguir, aunque cotninuar significaba aceptar los sacrificios...*

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	15
2.1 ANTECEDENTES GENERALES .....	15
2.2 ANTECEDENTES DIRECTOS .....	24
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	30
Capítulo IV	
4 OBJETIVOS .....	31
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	31
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES .....	31
Capítulo V	
5 MATERIAL Y MÉTODOS .....	32
5.1 DISEÑO .....	32
5.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	33
5.3 FASES.....	33
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	37

## Capítulo VII

7. DISCUSIÓN .....	42
7.1 DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO Y SINDROMES DE DOLOR REGIONAL APENDICULAR .....	42
7.2 FAMILIARES DE PRIMER GRADO Y SUS MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS.....	42
7.3 PERFIL DE ANTICUERPOS .....	44

## Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN.....	46
--------------------	----

## Capítulo IX

9. ANEXOS .....	47
9.1 CUESTIONARIO COPCORD.....	47
9.2 FORMATO EVALUACION PACIENTE.....	52
9.3 CARTA DE CONSENTIMIENTO.....	54
9.4 FORMATO REFERENCIA DE SUJETOS .....	61
9.5 FORMATO TOMA DE MUESTRA .....	62
9.6 CUESTIONARIO SDRA.....	63

## Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA. ....	66
------------------------	----

## Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	
----------------------------	--

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1.- CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE AR ACR/EULAR 2010.....	22
2.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	38
3.- DIAGNÓSTICOS REUMATOLÓGICOS Y ANTICUERPOS.....	40

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1.-FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA .....	26
2.- FASES DE LA PROGRESIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE .....	33
3.- DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AR</b>	Artritis Reumatoide
<b>MSK</b>	Musculoesqueléticas
<b>COPCORD</b>	Programa Orientado al Control de Enfermedades Reumáticas en la Comunidad
<b>SDRA</b>	Síndromes de dolor regional apendicular
<b>Anti CCP</b>	Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados
<b>FR</b>	Factor Reumatoide
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>FARMEs</b>	Fármacos antireumaticos modificadores de la enfermedad
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>NOAR</b>	Registro de Artritis de Norfolk
<b>ELISA</b>	Ensayos inmunoabsorbentes unidos a enzimas
<b>EULAR</b>	Liga europea contra el reumatismo
<b>AI</b>	Artritis Indiferenciada
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>MTF</b>	Metatarsofalángicas
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>MF</b>	Médico familiar
<b>HLA</b>	Antígeno de histocompatibilidad
<b>ACS</b>	Artralgia Clínicamente Sospechosa
<b>VSG</b>	Velocidad de Sedimentación Globular
<b>CEAR</b>	Centro de Especialistas en Artritis y Reumatismo

## **CAPITULO I**

### **1.-RESUMEN**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria que afecta al 1.6% de la población adulta en México. Se caracteriza por una poliartritis simétrica de manos y pies. Puede llegar a ocasionar destrucción y deformidad articular en etapas tempranas, y en etapas tardías discapacidad. Representa una carga económica (costos directos, pérdida de productividad, aumento de morbilidad y mortalidad prematura). Su reconocimiento en etapas tempranas y su tratamiento oportuno mejoran el pronóstico.

Las etapas previas al diagnóstico de AR incluyen una fase preclínica en la que no hay evidencia de síntomas articulares, sin embargo, antes de la presencia de artritis algunos pacientes experimentan síntomas inespecíficos a los que no se les da importancia.

La mayoría de las herramientas diseñadas para examinar los síntomas en el periodo previo al desarrollo de AR están enfocadas en los síntomas de inflamación y no en las manifestaciones musculoesqueléticas (MSK).

Los familiares de pacientes con AR tienen un riesgo de 4 a 5 veces mayor para desarrollar la enfermedad. El establecimiento y seguimiento de cohortes de familiares de pacientes con AR puede permitir la identificación de factores de riesgo en etapas preclínicas.

El cuestionario COPCORD es una herramienta que ha permitido establecer la prevalencia de las principales enfermedades reumáticas en el país; evalúa la presencia de dolor, su intensidad y características.

El objetivo del estudio fue identificar las manifestaciones MSK en familiares de pacientes con AR utilizando el instrumento COPCORD, clasificarlas de acuerdo con los criterios ya establecidos y compararlas con lo reportado en la población general.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, prospectivo, no ciego en el que participaron individuos mayores de 18 años familiares en primer grado (padres, hijos o hermanos) de pacientes con AR (ACR/EULAR 2010); después de firmar el consentimiento informado contestaron el cuestionario COPCORD para búsqueda de dolor en los últimos 7 días o en el pasado, los sujetos que reportaron dolor se consideraron positivos y fueron evaluados por el reumatólogo o por un médico entrenado. Se determinó si el paciente presentaba alguna manifestación musculo esquelética y fue clasificado por un reumatólogo de la siguiente forma:

1.- AR de acuerdo con los criterios de clasificación de ACR /EULAR 2010.

2.- Artritis Indiferenciada si el sujeto presentaba una o más articulaciones inflamadas y no reunía los criterios de clasificación de una enfermedad bien definida.

3.- Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) o artralgia inflamatoria: sujetos con artralgias de articulaciones pequeñas sin evidencia clínica de artritis, cuyas características de los síntomas hacen sospechar al reumatólogo que estos individuos pueden progresar a AR.

4.- Síndrome de Dolor Regional Apendicular (SDRA): Tendinitis del manguito rotador, Tendinitis bicipital, Epicondilitis lateral, Epicondilitis medial, Enfermedad de Quervain de la muñeca, Síndrome del túnel carpiano, Tendinopatía estenosante flexora digital, Bursitis trocantérica, Tendinobursitis anserina, Tendinopatía aquilea no insercional, Tendinopatía aquilea insercional, Talalgia plantar de acuerdo con la clasificación descrita por Alvarez y cols.

5.-Otros Diagnósticos

6.-Dolor inespecífico.

A todos los participantes se les realizó FR, ANTI CCP, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y PCR. Los sujetos que reportaron un COPCORD negativo fueron invitados a participar en la cohorte de familiares de pacientes con AR.

Resultados: Se evaluaron 339 personas, 4 de ellas no fueron elegibles, en total 335 pacientes contestaron el cuestionario. El 71 % de los evaluados reportó el cuestionario COPCORD positivo, esto es, que experimentaron dolor en los últimos 7 días o alguna vez en la vida. Todas la personas que reportaron el cuestionario positivo fueron evaluados por un médico entrenado. El 75.8 % de los evaluados fueron mujeres, la edad media de 44 años.

El 15 % reportó tabquismo, 51.1% reportó Hipertension arterial, 30.9% problemas dentales, 30.9 % reportó obesdiad, 27.8% reportó Diabetes Mellitus, 10.3% reportó problemas de ansiedad.

El 31.6% reportó rigidez matutina, en 36.7% se identificó la Maniobra de Gaeslen positiva (squezze test).

Se identificó algún síndrome de dolor regional apendicular (SDRA) en el 41.2% comparado con lo descrito por Alvarez en la población general en México (5%). La patología de hombro fue la mas frecuente en el 21.5% de esta población, la tendinobursitis anserina se identificó en el 15.2%, la Epicondilitis en el 11.6%, Síndrome del Tunnel del Carpo en el 6.9%, la tendinitis de Quervain en el 5.1%, Tendinitis bicipital en el 5%, la bursitis trocanterica en el 4.2%, la Tendinopatía Aquilea No Insercional en el 0.6% y la tendinopatía Aquilea insercional en el 0.3%.

Se realizó el diagnóstico de Artritis Indiferenciada en el 9.1% y de Artritis Reumatoide en 7.3% ninguno de ellos tenía diagnóstico previo.

En cuanto a los resultados de laboratorio se identificaron anticuerpos anti Péptido Cíclico Citrulinado (ANTI CCP) en 6.9% de los evaluados. El Factor Reumatoide (FR) IgM se reportó positivo en el 48.7% de los evaluados, el subtipo IgA en el 22.4% y el Ig G en el 9%.

Las manifestaciones musculo esqueléticas en los familiares de pacientes con AR fueron más frecuentes que las reportadas en la población general (**71 % vs 25%**) y más frecuentes que las reportadas previamente en familiares de pacientes (**71% vs 33%**). La frecuencia de los Síndromes de Dolor Regional fue del 41.2% vs 5% población general; la patología de hombro fue la más frecuente. En el estudio realizado por Álvarez también se reportó que la afección del manguito rotador fue la más frecuente con 2.36 % de la población general, seguido por talalgia plantar (0.64%), epicondilitis lateral 0.63%, epicondilitis medial 0.52%. En esta población de familiares de pacientes con AR encontramos la frecuencia de SDRA en el 41.2% con un 21.5% de tendinitis del

manguito rotador, seguido de Tendinobursitis anserina (15.2%) y Epicondilitis lateral (11.6%).

La frecuencia de AR en este grupo de riesgo fue mayor (7.3%) a lo reportado en la población de México (1.6 %). De AI fue del 9.1% comparado con el 2.4% descrito por Rodríguez Amado en N.L.

El seguimiento de las personas en riesgo de desarrollar artritis, con presencia o no de síntomas, así como de las personas con anticuerpos positivos es necesaria para identificar en el futuro cambios característicos de AR. El establecimiento de cohortes de familiares de pacientes con artritis es una estrategia para este fin.

Conclusión: La presencia de SDRA fue mayor en los familiares de pacientes con AR (41%) que lo reportado en la población general. La evaluación clínica de los grupos de riesgo para el desarrollo de AR tanto con síntomas inflamatorios y no inflamatorios debería ser realizada intencionalmente para la detección de SDRA.

## CAPITULO II

### 2. INTRODUCCIÓN

#### 2.1 Antecedentes Generales

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune que afecta más del 1% de la población adulta en el mundo y al **1.6% de la población adulta en México**, causa altas tasas de mortalidad en la población general y disminuye la expectativa de vida de 3 a 10 años (1). Tanto los factores ambientales como los genéticos, parecen estar implicados en la susceptibilidad para desarrollar AR (2). Es una enfermedad sumamente agresiva que puede llegar a ocasionar destrucción y deformidad articular en etapas tempranas y en etapas tardías incapacidad funcional, así como invalidez (3). Los pacientes con AR tienen un 70 % de probabilidades de desarrollar erosiones y daño articular en los primeros 2 años de inicio de la enfermedad. (4, 5, 6). Se reporta que hasta un 30% de los pacientes con AR presentan incapacidad para trabajar en los primeros 10 años de la enfermedad (7). Por otra parte, la AR disminuye la expectativa de vida con tasas de mortalidad semejantes a las observadas en pacientes con enfermedad de Hodgkin, Diabetes Mellitus y enfermedad cerebrovascular (8).

Estudios realizados en pacientes con AR muestran que la población afectada con esta enfermedad tiene un riesgo doble de mortalidad y que la esperanza de vida de un paciente con AR disminuye de 3 a 18 años en comparación con la población general (9, 10, 11,12).

El diagnóstico temprano de la AR resulta fundamental para el inicio temprano del tratamiento con los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) ya que éste induce la remisión clínica (13). Múltiples estudios apoyan la idea que los enfermos con diagnóstico de AR de inicio reciente y manejo temprano con FARMEs modifican favorablemente la historia natural de la enfermedad y el retraso de semanas o meses en el inicio de tratamiento, se acompañan de una menor tasa de respuesta. (14,15,16,17,18)

El inicio del tratamiento con FARMEs en pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de AR del American College of Rheumatology (ACR) 1987 nunca ha sido motivo de dudas, sin embargo aquellos con síntomas inespecíficos de la enfermedad que no llegaban a cumplir estos criterios, podían tardar años para que se les iniciara un tratamiento adecuado que evitara la progresión de la enfermedad (19).

El término Artritis Indiferenciada (AI) fue introducido para referirse a pacientes que presentan inflamación articular pero no reúnen los criterios de clasificación para una enfermedad bien definida (20). En 1990 el Registro de Artritis de Norfolk (NOAR) evaluó casos nuevos de poliartritis inflamatoria en pacientes adultos proveniente de una población de medio millón de habitantes. Inicialmente solo el 38% de los pacientes pudieron clasificarse como AR por los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR 1987), sin embargo después de 5 años del comienzo de los síntomas un 66% reunieron criterios para AR (21). Este estudio como tantos otros mostraron que los criterios de clasificación del ACR de 1987 no eran útiles para emplearlos en el diagnóstico temprano de esta enfermedad

ya que no existía una herramienta única que ayudara al diagnóstico al inicio de la enfermedad. Diferentes grupos de trabajo han propuesto recomendaciones que pueden orientar en el diagnóstico temprano de la artritis. Uno de estos grupos sugiere que la presencia de rigidez matutina mayor a 30 minutos de duración puede ser tomada como un buen predictor de enfermedad activa (22, 23, 24). La maniobra de la compresión (“signo de la suma”) positiva, la cual evalúa la afección de pequeñas articulaciones adyacentes como las metacarpofalángicas y metatarsfalángicas, así como la presencia de 3 o más articulaciones inflamadas deben ser criterios a tomar en cuenta para remitir al paciente para una valoración con un reumatólogo (25). Los hallazgos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de AR tales como reactantes de fase aguda, cambios hematológicos y FR pueden o no estar presentes en etapas tempranas de la enfermedad.

El valor diagnóstico del Factor Reumatoide (FR) ha sido estudiado por medio de pruebas de aglutinación, turbidimetría, nefelometría y ensayos inmuno absorbentes unidos a enzimas (ELISA), esta última determina los isotipos IgG, IgM, e IgA. Los niveles elevados de FR IgA e IgM se asocian a mayor actividad de la enfermedad, manifestaciones sistémicas y peor pronóstico (26). Si bien el FR es frecuentemente utilizado para el diagnóstico de AR y constituye uno de los criterios en la clasificación tanto de ACR 1987 como de ACR/EULAR de 2010, su especificidad es baja y es frecuente encontrarlo positivo en otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o en

individuos sanos, por otra parte, el FR se ha encontrado con baja frecuencia en etapas temprana de la enfermedad (21).

Otra prueba empleada para el diagnóstico de la AR es la determinación de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti CCP), que son una familia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que contienen citrulina, la determinación de estos anticuerpos por medio de una prueba de ELISA ha demostrado alta especificidad y sensibilidad (27). Estos anticuerpos han sido detectados en sueros de pacientes desde etapas muy tempranas de la enfermedad, incluso antes de la presencia de síntomas. Recientemente Kawakami reportó que con frecuencia los pacientes con Artritis Indiferenciada (AI) progresan a AR cuando en sus estudios iniciales se encuentran positivos los anti CCP y en los estudios de imagen se observa edema óseo (22). Por esta razón su determinación puede ser utilizada como un marcador muy específico para el diagnóstico de AR en etapas tempranas, incluso puede predecir severidad de la enfermedad (28). La presencia de erosiones y osteopenia yuxta articular que era uno de los criterios del ACR 1987 para AR no puede ser visualizada fácilmente en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo la presencia de estas lesiones en un estudio de imagen confiere mayor certeza al diagnóstico de AR. La presencia de erosiones en estudios de rayos X convencionales tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad la cual puede aumentar al combinar estudios de manos y pies (29).

Los resultados obtenidos en artroscopia, ultrasonido y de Resonancia Magnética (RM) en articulaciones han demostrado la presencia de sinovitis subclínica y erosiones óseas en pacientes con AR temprana, lo cual sugiere

que la inflamación sinovial, el daño al hueso y cartílago son eventos tempranos que pueden preceder a los síntomas (30).

En 1980 se introdujo el concepto de intervención temprana en AR y surgió la idea de que especialistas evaluaran a pacientes con AI de aparición reciente creando las llamadas clínicas de artritis temprana las cuales han dado seguimiento a pacientes con AI o AR en su etapa inicial, evitando con esta intervención oportuna la inflamación crónica, la condición destructiva y el desarrollo de daño irreversible. Las clínicas de artritis temprana (CAT) constituyeron un avance importante en el reconocimiento de la AR como problema de salud, al grado de considerar esta enfermedad como una emergencia médica (31). Igualmente brindaron un mejor conocimiento del curso de la enfermedad y de los daños que ocurren desde etapas tan tempranas. Se permitió establecer factores de mal pronóstico, así como el valor diagnóstico de diferentes herramientas de laboratorio y estudios de imagen.

Estudios realizados de forma independiente evidencian que la combinación de datos clínicos de artritis con algunos factores tales como la presencia de FR, anti CCP, así como la evidencia de erosiones en articulaciones de manos y pies, puede orientar de forma segura el diagnóstico temprano de la enfermedad. Visser y colaboradores elaboraron un modelo predictivo para identificar la evolución de la artritis temprana en enfermedad auto limitada, persistente y persistente erosiva. Ellos proponen que en un paciente con artritis que afecte a 4 grupos articulares, con una duración de dos meses, a los 2 años tiene una probabilidad del 5% de evolucionar a una

enfermedad erosiva, del 66 % de desarrollar una enfermedad auto limitada y del 29% tienden a presentar una forma persistente no erosiva. Sin embargo, en el caso de este mismo paciente con FR (+) y dolor a la compresión de las metatarsofalángicas (MTF), la probabilidad de enfermedad erosiva aumenta a 46% (25). En 2007 se publicó un modelo de predicción para desarrollo de AR, en pacientes con AI, se utilizó un cuestionario de 9 preguntas el cual incluye aspectos clínicos y de laboratorio que da una escala de 0-14. Los pacientes evaluados a un año del comienzo de sus síntomas que tuvieran una puntuación mayor o igual a 8 en su visita inicial, progresaron AR. Los parámetros relevantes en esta evaluación fueron la positividad de anti CCP, una rigidez matutina mayor de 90mm en una escala visual análoga (EVA), el involucro de articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, así como tener un valor de proteína C reactiva (PCR) mayor a 50mg/ litro (32).

Este estudio fue validado en distintas Clínicas de Artritis Temprana con resultados similares. Sin embargo, su validación en una clínica del noreste de México conformada con pacientes con AI en una etapa muy temprana mostró que el modelo de predicción era de poca utilidad en esa población.

(33)

En el año 2008 se estableció la clínica de Artritis Temprana del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario en Monterrey, N.L. La Clínica está conformada por 3 grupos de pacientes: Los que presentan AR de menos de un año de evolución, los pacientes con artritis indiferenciada, y un tercer grupo de pacientes que presentan artralgias, sin inflamación clínicamente detectable, pero con factores de riesgo conocidos para el desarrollo de artritis.

Esta Clínica fue formada por pacientes referidos a partir de un estudio epidemiológico realizado en Nuevo León para detección de enfermedades reumáticas, el estudio utilizó el cuestionario COPCORD que es una herramienta que ya ha sido aplicado en distintos países y validado en México. El estudio COPCORD se llevó a cabo en 5 estados representativos de México, y ha permitido establecer la prevalencia de las principales enfermedades reumáticas en el país. Consistió en una encuesta domiciliaria de distintas preguntas en la que se evaluó la presencia de dolor, su intensidad y características, exploró aspectos como búsqueda de atención, entre otros.

Las personas que reportaron la presencia de dolor en los últimos 7 días fueron evaluadas por médicos generales entrenados en detección de enfermedades reumáticas y posteriormente evaluadas por reumatólogos certificados quienes establecieron el diagnóstico definitivo. A nivel nacional el estudio incluyó 19213 individuos y se determinó que la prevalencia de dolor musculoesquelético fue del 25.5% de la población general, con diferencias entre las distintas regiones, con mayor prevalencia en mujeres y con asociación a mayor edad (34). En N.L la prevalencia de dolor musculoesquelético fue de 23%, la prevalencia de AR de acuerdo con los criterios de ACR 1987 del 0.4% y de Artritis Indiferenciada del 2.4% (35). Los investigadores evaluaron la utilidad del cuestionario COPCORD como una herramienta diagnóstica para detección de enfermedades reumáticas y encontraron que de las preguntas contenidas en el cuestionario la presencia de dolor en los últimos 7 días, una EVA del dolor mayor de 4, la presencia de un diagnóstico previo o el uso de anti inflamatorios no esteroideos fueron la

variables que más contribuyeron al modelo para detección de enfermedades reumáticas (36).

También se ha evaluado la utilidad del COPCORD para la detección de AR en México. Los resultados permitieron explicar la variación de manifestaciones de la enfermedad además de examinar la capacidad del instrumento para medir correctamente las principales características de los pacientes con AR. Se encontraron 3 factores que contribuyen a la detección de AR que son las manifestaciones recientes de dolor, las variables que miden la intensidad del dolor en el pasado y las variables relacionadas a la discapacidad. El modelo no fue capaz de determinar conclusiones acerca del riesgo o probabilidad de desarrollar AR (37).

La Clínica de Artritis Temprana de nuestro hospital ha dado seguimiento a los casos de pacientes con AI, tanto a los procedentes del COPCORD como a los que acuden referidos de otras consultas. Se ha detectado una progresión de AI a AR del 30 %, cifras similares a lo reportado en otras clínicas de Artritis temprana (33).

En 2010 se publicaron los criterios de clasificación para AR ACR/EULAR 2010 (38). Dichos criterios se muestran en la siguiente tabla:

<b>Tabla 1 Criterios de clasificación de AR ACR/EULAR 2010</b>	<b>Puntaje</b>
Población Blanco	
1) Al menos 1 articulación con sinovitis clínica definitiva (inflamada)	
2) Con sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Los criterios de clasificación para AR (el puntaje está basado en el	

algoritmo; puntaje adicional de las categorías A-D; un puntaje de >6/10 es un criterio necesario para la clasificación de un paciente con AR definitiva)	
<p>A. Involucro articular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 articulación grande</li> <li>• 2-10 articulaciones grandes</li> <li>• 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin involucro de articulaciones grandes)</li> <li>• 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin involucro de articulaciones grandes)</li> <li>• &gt; 10 articulaciones (al menos 1 pequeña)</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p>
<p>B. Serología (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FR y anti CCP negativos</li> <li>• FR y anti CCP positivo bajo</li> <li>• FR y anti CCP positivo alto</li> </ul>	<p>0</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es requerida para la clasificación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VSG y PCR normales</li> <li>• VSG o PCR anormales</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>
<p>D. Duración de los síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 semanas</li> <li>• <math>\geq</math> 6 semanas</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>

Estos criterios permiten un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad. Sin embargo en los pacientes con AR de menos de 6 semanas de evolución, con FR, anti CCP negativos y/o con reactantes de fase aguda normales estos criterios no permiten clasificarlos como AR. Estos pacientes requieren un seguimiento más estrecho y muchos de ellos son incluidos en

clínicas de Artritis Temprana, en las que reciben una evaluación y monitoreo estrechos e incluso tratamiento con FARMES.

## **2.2.- Antecedentes Directos**

Se ha determinado que existe una fase inminente de la AR en los 2 años previos al inicio de la enfermedad, que se caracteriza por el incremento de anticuerpos anti CCP y la expansión del número de epítopes reconocidos por los anticuerpos. Algunas observaciones han identificado que durante esta fase los pacientes realizan mayor número de consultas a su Médico Familiar (MF) por la presencia de síntomas musculo esqueléticos inespecíficos. Un paciente con AR visita a su MF en promedio 4 veces antes de ser referido a un especialista para su diagnóstico; alrededor de 18% de los pacientes con AR acudieron con su MF más de 8 veces en el periodo previo al diagnóstico (39).

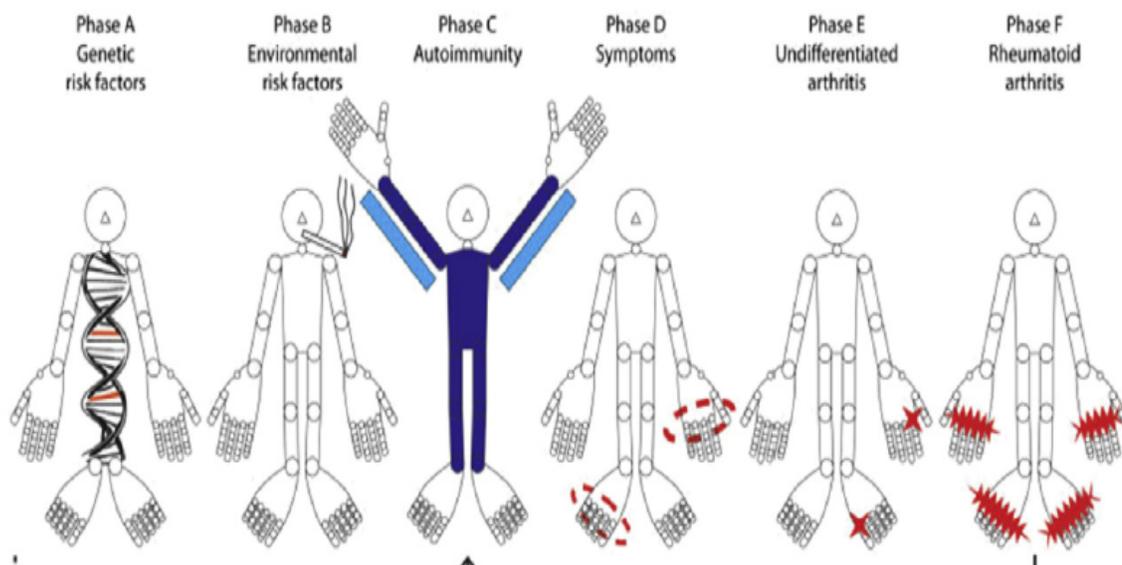
Se han identificado genes de susceptibilidad, como el epítoto compartido, sin embargo, los estudios en gemelos han estimado que solamente entre el 12 y el 68 % de la causalidad global de la AR es hereditaria (47). La probabilidad de desarrollar AR, siendo un familiar de primer grado de un paciente con AR es de 3 a 5 veces mayor que la población general (48). Es posible que la agregación familiar se determine tanto por factores genéticos como ambientales. El riesgo general asociado con los marcadores genéticos establecidos sigue siendo modesto y la penetración relativamente baja de la

enfermedad sugiere que los factores ambientales desempeñan un papel importante en la etiología de la AR.

De los factores ambientales que han sido asociados con la progresión a AR, el tabaquismo es el más estudiado y el que se ha asociado de mayor riesgo, exposición a ciertos aceites minerales, al sílice, la obesidad, diabetes mellitus, paridad, rigidez matutina prolongada, exposición a agentes infecciosos, algunos estudios han sugerido que los microorganismos gastrointestinales participan en la patogénesis de la AR en particular, los cambios en la microbiota oral e intestinal, característicos de procesos como la periodontitis y la disbiosis intestinal (49).

El descubrimiento de los factores genéticos y ambientales asociados con la AR, la elevación de los anticuerpos y los marcadores de inflamación previo al inicio de la enfermedad sintomática ha permitido la creación de un modelo del desarrollo de la enfermedad autoinmune. En este modelo, el desarrollo de AR sigue una historia natural que ha sido dividida en fases en las que las interacciones genéticas y ambientales inicialmente llevan a un período asintomático de la autoinmunidad conocido como autoinmunidad asociada a AR y que es evidenciada por la presencia de anticuerpos relacionados con la AR que posteriormente evoluciona en la enfermedad clínicamente aparente. Cuando el sujeto evoluciona a AR a la fase previa al desarrollo de AR se le llama Artritis Reumatoide Preclínica

Figura 1 Fases de la progresión de Artritis Reumatoide



EULAR ha propuesto una terminología para fases preclínicas del desarrollo de la AR (50, 51):

Fase A) Factores de riesgo genéticos para la AR

Fase B) Factores de riesgo ambientales para la AR

Fase C) Autoinmunidad sistémica asociada con la AR

Fase D) Artralgias sin artritis clínica

Fase E) Artritis indiferenciada o no clasificable.

Estas fases no siempre son consecutivas y no son mutuamente excluyentes.

La autoinmunidad asociada a la AR puede presentarse mucho antes de los primeros síntomas clínicos con la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) o autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas (anti CCP). El FR y los anti CCP se pueden encontrar en el suero de los donantes de sangre hasta 20 años antes de la aparición de la enfermedad. Los anti CCP son muy específicos para la AR, aunque la positividad aislada a anti CCP

lleva sólo a un aumento del 5% del riesgo de desarrollar AR a cinco años. El FR no es tan específico, y su prevalencia aumenta con la edad en la población general, alcanzando hasta un 25% en individuos mayores de 85 años. La presencia aislada de FR no se asocia con un mayor riesgo de AR en la población general. En una población de individuos de alto riesgo, que tienen familiares de primer grado con AR (FDR), la presencia de FR o anti CCP aumenta el riesgo de desarrollar AR hasta en un 38% y un 69% respectivamente (52).

Estudiar las fases que preceden el desarrollo de la AR es importante ya que son potenciales objetivos para el uso de terapias o estrategias preventivas (53-56). Entre éstas, la fase de síntomas que anteceden a la Artritis evidente es una oportunidad para reconocer pacientes que están en riesgo de desarrollar AR; esta fase no ha sido bien estudiada y sus características clínicas específicas no han sido bien identificadas.

Se sabe que un paciente con AR visita a su Médico Familiar (MF) en promedio 4 veces antes de ser referido a un especialista para su diagnóstico, alrededor de 18% de los pacientes con AR acudieron con su MF más de 8 veces en el periodo previo al diagnóstico. En latinoamérica el diagnóstico se retrasa hasta 2 años. Los familiares de pacientes con AR tienen un riesgo de 4 a 5 veces mayor para desarrollar la enfermedad. El establecimiento y seguimiento de cohortes de familiares de pacientes con AR puede permitir la identificación de factores de riesgo clínicos y de laboratorio en etapas muy tempranas. Pocos estudios han sido diseñados para examinar los síntomas en el período previo

al desarrollo de AR. Las herramientas se enfocan en identificar solo los síntomas de inflamación, no las manifestaciones musculoesqueléticas.

Herramientas como Connective Screening Questionnaire (CSQ) fueron menos específicos para AR, éste se aplica a la población general y detecta cualquier enfermedad del tejido conectivo, es un cuestionario de 30 reactivos autoaplicable; ERASE: the E-triage RA Study in Early Arthritis es un cuestionario de 7 reactivos

autoreportable; RASQ (RA Screening Questionnaire) que se aplica a sujetos con síntomas musculoesqueléticos referidos por médicos familiares; EIA (Early Inflammatory Arthritis) Detection Tool dirigida a pacientes referidos a Clínicas de Artritis Temprana con el objetivo de detectar artritis inflamatoria; P-VAS:D-ADL ratio (Pain Visual Analog Scale: difficulty in activities of daily living) se utiliza en pacientes referidos a clínicas de reumatología con el objetivo de detectar AR. La mayoría de los cuestionarios incluyen síntomas considerados en los criterios de clasificación para AR. Pero no en detectar otro tipo de síntomas.

Existen otras herramientas para evaluación de malestares inespecíficos. El **COPCORD** ha permitido establecer la prevalencia de las principales enfermedades reumáticas en el país, es una encuesta que evalúa la presencia de dolor, su intensidad y características. Incluye además una evaluación por médicos entrenados y reumatólogos certificados quienes establecen el diagnóstico definitivo.

Debido a que el inicio de la AR puede ser insidioso con la presencia de manifestaciones musculoesqueléticas inespecíficas, consideramos que describir las manifestaciones musculoesqueléticas en grupos de riesgo y compararlas con las descritas en la población general, puede ayudar a identificar el perfil de síntomas previo al inicio de la AR y si estos síntomas están en relación con la presencia de anticuerpos. Esto permitirá identificar síntomas tradicionalmente considerados benignos como una de las primeras manifestaciones de la AR en grupos de riesgo, lo que derivará en estrategias para el tratamiento precoz e intervención oportuna en la modificación de factores de riesgo.

Tomando en cuenta la prevalencia de la AR en la población general, se deduce que las etapas preclínicas de la AR pueden ser mejor estudiadas y caracterizadas en individuos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, como son los familiares de primer grado de pacientes con AR (FDR).

Un estudio realizado en Perú detectó que el 33% de los hijos de pacientes con AR tuvieron alguna manifestación reumática vs el 7.5% de los hijos de personas sin AR, ellos encontraron como más frecuentes la presencia de rigidez matutina y artralgias (43). Otro estudio en los Nativos Americanos realizado en Canadá mostró un aumento en las manifestaciones musculoesqueléticas en los familiares en primer grado de pacientes con AR comparados con un grupo control (44).

## **CAPÍTULO III**

### **3.- HIPÓTESIS**

La presencia de manifestaciones musculoesqueléticas en los familiares de pacientes con AR es mayor que en la población general.

## **CAPÍTULO IV**

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo general**

Identificar las manifestaciones musculo esqueléticas en los familiares de pacientes con AR mediante el cuestionario COPCORD y evaluación clínica.

#### **4.2 Objetivos particulares:**

1. Clasificar las manifestaciones musculoesqueléticas que se detecten en los familiares de los pacientes de acuerdo con criterios ya establecidos.
- 2.-Determinar la utilidad del COPCORD como herramienta para el tamizaje de manifestaciones musculoesqueléticas en familiares de pacientes con AR.
- 3.-Determinar la presencia de los factores de riesgo tradicionales involucrados en el desarrollo de AR en este grupo de individuos.
- 4.- Identificar la presencia de marcadores inmunológicos en este grupo de individuos.
- 5.- Integrar la cohorte de familiares de pacientes con AR.

## **CAPÍTULO V**

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1 Diseño**

Estudio observacional, transversal, descriptivo, prospectivo, no ciego en el que participaron individuos mayores de 18 años familiares en primer grado de los pacientes con AR (padres, hijos o hermanos) posterior a la firma del consentimiento informado. Los pacientes con AR que refirieron a su familiar cumplieron con los criterios de ACR /EULAR 2010, y contaban con un reporte de su médico tratante en el que informaba el tiempo de evolución, edad al momento de diagnóstico, la presencia de FR y anti CCP, deformidades o uso de prótesis, DAS 28 de su última consulta y descripción del primer síntoma de la enfermedad, así como un historial familiar de presencia de enfermedades autoinmunes.

Se excluyeron los sujetos con diagnóstico definido de una enfermedad inflamatoria crónica realizado antes de entrar al estudio. Se eliminaron los sujetos que decidieron abandonar el estudio.

Los sujetos fueron reclutados mediante invitación a sus familiares directos con AR pertenecientes a la consulta de Reumatología tanto del CEAR como del Hospital Universitario o pertenecientes a alguna otra institución del Nuevo León.

## 5.2 Tamaño de muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó una fórmula para el cálculo de una proporción en una población infinita, con un valor  $z\alpha$  de 1.96 con nivel de significancia del 95%, y precisión del .05%, se obtuvo una muestra de 340 sujetos de estudio.

Figura 2 Fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

valor Z	1,96
valor p	0,33
valor q	0,67
valor $\delta$	0,03

**N**= Tamaño de la muestra que se requiere.

**p**= Proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio.

**q**= 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

**$\delta$** = Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.

**$Z\alpha$** = distancia de la media del valor de significación propuesto.

## 5.3.- Fases

En la Fase 1 se realizó la invitación a familiares en primer grado de pacientes debidamente identificados con AR, (hermanos, hijos o padres), los pacientes con AR contaban con una breve historia clínica en la que se reportó

la edad al momento del ingreso y al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de enfermedades reumáticas o autoinmunes, número de familiares directos vivos al momento de la evaluación; presencia de criterios de mal pronóstico, el grado de actividad de la enfermedad. El reclutamiento se realizó en base a los pacientes con AR de la consulta #12, del CEAR o de la práctica privada y otras instituciones de N.L. Se invitó a la aplicación de la encuesta y a la toma de exámenes de laboratorio, se les explicó la finalidad del estudio y se invitaron a formar parte de la cohorte de familiares de pacientes con AR.

Fase 2: Una vez que el familiar accedió a participar y después de firmar el consentimiento se le aplicó el cuestionario COPCORD para búsqueda de dolor en los últimos 7 días o en el pasado, los sujetos que reportaron dolor se consideraron positivos y fueron evaluados por el reumatólogo o por un médico entrenado. Se le realizó una historia clínica detallada con énfasis en antecedentes familiares, aspectos de tipo ambiental, presencia o no de tabaquismo, exposición a eventos estresantes, así como a la presencia de síntomas musculoesqueléticos. Se realizó exploración física incluyendo conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas. Se aplicó la maniobra de la suma en metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Se determinó si el paciente presentaba alguna manifestación musculo esquelética y se clasificó de la siguiente forma:

- 1.- AR de acuerdo con los criterios de clasificación de ACR /EULAR 2010 (38).

2.- Artritis Indiferenciada si el sujeto presentaba una o más articulaciones inflamadas y no reunía los criterios de clasificación de una enfermedad bien definida.

3.-Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS): sujetos con artralgiyas de articulaciones pequeñas sin evidencia clínica de artritis, cuyas características de los síntomas hacen sospechar al reumatólogo que estos individuos pueden progresar a AR. (45)

4.- Síndrome de Dolor Regional Apendicular (Tendinitis del manguito rotador, Tendinitis bicipital, Capsulitis del hombro u hombro congelado, Epicondilitis lateral, Epicondilitis medial, Enfermedad de Quervain de la muñeca, Tenosinovitis de la muñeca, Síndrome del túnel carpiano, Tendinopatía estenosante flexora digital, Bursitis trocantérica, Tendinobursitis anserina, Tendinopatía aquilea no insercional, Tendinopatía aquilea insercional, Dolor inferior del talón o Talalgia plantar). Se clasificaron de acuerdo a la clasificación descrita por Alvarez y cols. en el estudio de prevalencia de síndromes de dolor regional apendicular en México (46).

5.-Otros Diagnósticos

6.-Dolor inespecífico.

Fase 3.- A todos los participantes se les tomaron muestras de sangre (20cc) para preservar y para determinación de FR, anti CCP, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y PCR. Los sujetos que reportaron un COPCORD negativo fueron invitados a participar en la cohorte de familiares

de pacientes con AR y citados al año para una nueva evaluación. A algunos pacientes con COPCORD positivo en los que se sospechó inflamación y no se detectó por exploración física (CSA) se les realizó una RM de mano y muñeca (20 sujetos).

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presentaron y en los que se identificaron factores de riesgo conocidos para el desarrollo de artritis se han seguido con mayor periodicidad. Para propósitos del doctorado solo se reporta como objetivo primario las manifestaciones musculoesqueléticas en esta población.

Fase 4: La información obtenida fue registrada en una base de datos previamente diseñada para este fin y fue analizada.

## **CAPÍTULO VI**

### **6. RESULTADOS**

El presente estudio evaluó a 339 personas, 4 de ellas no fueron elegibles, 335 contestaron toda la encuesta, de ellos 18 no se realizaron exámenes de laboratorio; los 335 sujetos fueron referidos por 189 pacientes. La mayoría de los familiares de primer grado que no acudieron fueron contactados en 2 ocasiones más por teléfono y fueron interrogados acerca de las razones por las cuales no acudieron. Las principales razones fueron miedo a saber si en el futuro ellos desarrollarían artritis, falta de interés y problemas de agenda. Doscientos cincuenta y cuatro (75.8%) fueron mujeres, con una media de edad de 44.15 (DE 14.15). Doscientos treinta (68.9%) reportaron dolor. En la Tabla 2 se describen las características de la población. El 15 % reportó tabaquismo, 51.1% reportó Hipertension arterial, 30.9% problemas dentales, 30.9 % reportó obesidad, 27.8% reportó Diabetes Mellitus, 10.3% reportó problemas de ansiedad. El 31.6% refirió la presencia de rigidez matutina, en 36.7% se identificó la Maniobra de Gaeslen positiva ( squeeze test).

La distribución de las principales manifestaciones musculoesqueléticas se pueden observar en la Figura 3.

**Tabla 2 Características de los familiares de primer grado de**

	<b>Total 335 (100)</b>	<b>SDRA + 138 (41.2)</b>	<b>SDRA – 197 ( 58.8)</b>	<b>P<sup>*,**</sup></b>	<b>OR</b>
Edad, años $\pm$ DE	44.15 $\pm$ 14.96	43.28 $\pm$ 16.02	45.39 $\pm$ 13.27	0.18	-
Mujeres, n (%)	254, (75.8)	115 (83.3)	139, (70.5)	0.007	2.08
Tabaquismo, n (%)	51 (15.2)	24 (17.3)	27 (13.7)	0.33	1.31
<b>Comorbilidades autoreportadas</b>					
<i>Diabetes Mellitus, n (%)</i>	27 (8.4)	16 (11.9)	11 (5.8)	0.05	2.15
<i>Hipertensión, n (%)</i>	51 (15.2)	26 (18.8)	25 (12.6)	0.151	1.55
<i>Ansiedad, n (%)</i>	10 (2.9)	3 (2.1)	7 (3.5)	0.98	0.99
<i>Obesidad, n (%)</i>	30 (8.9)	13 (9.4)	17 (8.6)	0.86	1.068
<i>Enfermedad periodontal, n (%)</i>	30 (8.9)	15 (10.8)	15 (7.6)	0.343	1.43
Peso, Kg $\pm$ DE	72.55 $\pm$ 12.8	72.41 $\pm$ 11.7	72.75 $\pm$ 4.2	0.85	-
Estatura , cm $\pm$ DE	164.3 $\pm$ 2.9	164.3 $\pm$ 2.3	164.3 $\pm$ 4.04	1	-
Presencia de Rigidez Matutina n(%)	106 (31.6)	71 (51.4)	35 (17.7)	0.0001	4.5
Maniobra de compresión positiva, n (%)	123 (36.7)	94 (68.1)	29 (14.7)	0.0001	12.37
PCR positiva <sup>***</sup> , n (%)	47 (14.02)	29 (21.01)	18 (9.1)	0.002	2.46
VSG elevada <sup>***</sup> , n (%)	93 (27.7)	48 (34.7)	45 (22.8)	0.016	1.8
Anti CCP-IgG positivo <sup>***</sup> , n (%)	23 (6.8)	10 (7.24)	13 (6.5)	0.81	1.1
FR-IgA positivo <sup>***</sup> , n (%)	75 (22.3)	36 (26.08)	39 (19.7)	0.174	1.43
FR-IgM positivo <sup>***</sup> , n (%)	163 (48.6)	78 (56.5)	85 (43.1)	0.016	1.71
RF-IgG positivo <sup>***</sup> , n (%)	30 (8.9)	11 (7.9)	19 (9.6)	0.59	0.81

**pacientes con artritis reumatoide**

SDRA: Síndrome de Dolor Regional Apendicular, DE:Desviación Estandar, PCR: Proteína C Reactiva, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, anti-CCP: Anticuerpos anti péptico cíclico citrulinado, FR: Factor Reumatoide.

\* $\chi^2$  para variables categóricas

\*\*T de Student para variables numéricas

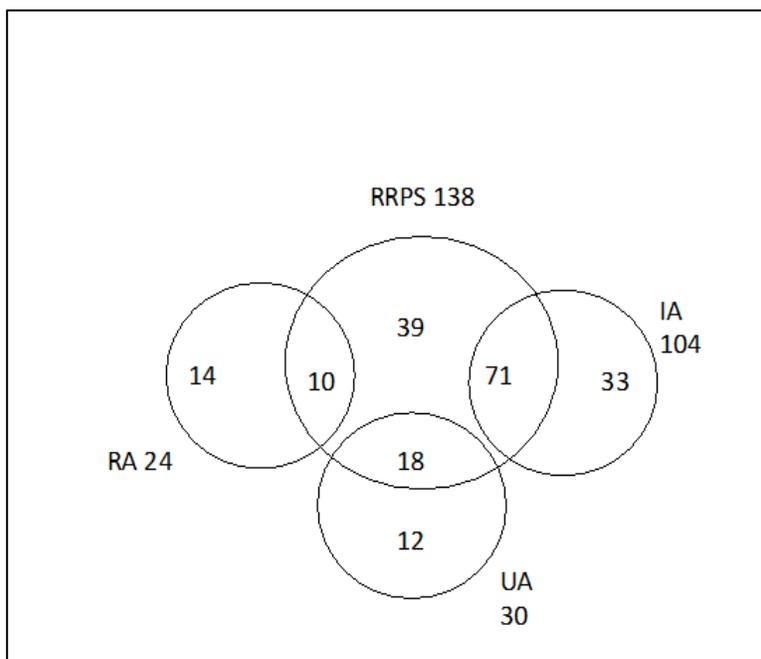
\*\*\*anti CCP-IgG 2<sup>da</sup> generación por Euroimmun, con títulos  $\geq$ 5 IU/mL

\*\*\*FR por Euroimmun, con títulos de  $\geq$  20 IU/mL

\*\*\*VSG por Westergren, con títulos >15 mm/h para Hombres y >20 mm/h para mujeres

\*\*\*PCR por Nefelometría, con títulos  $\geq$ 0.9 mg/dL

**Figura 3 Principales manifestaciones y diagnósticos**



**Figura 3**

RRPS = SDRA síndrome de dolor regional apendicular  
 RA= AR Artritis Reumatoide  
 IA= ACI Artralgia Clínicamente Inflamatoria  
 UA=AI Artritis Indiferenciada

Se identificó algún síndrome de dolor regional apendicular en 138 sujetos (41.2%; 95%IC 36 - 46.4); la patología de hombro fue la mas frecuente en 72 sujetos (21.5%; 95%IC 17 - 26), la tendinobursitis anserina se identificó en 51 (15.2%; 95% IC 11 a 19), epicondilitis lateral en 39 sujetos (11.6%; 95% IC 8 a 15), Síndrome del tunel del carpo en 23 (6.9%; 95% IC 4 a 10), epicondilitis medial en 22 (6.6%; 95% IC 4 to 9, Tendinitis De Quervain en 17 (5.1%; 95% IC 3 a 7), bursitis trocantérica en 12 (4.2%; 95% IC 2 a 6, tendinitis bicipital en 5 (1.5%; 95% CI 0 to 3), dedo en gatillo en 2 (0.6%; 95% CI 0 to 1), tendinopatía aquilea no insercional en 2 (0.6%; 95% CI 0 to 1) y un sujeto con tendinitis aquilea insercional (0.3%; 95 % IC 0 to 1). Setenta y un sujetos (21%) reportaron solo 1SDRA, 38 (11.3%) 2 SDRA, 19 (5.7%) reportaron 3 SDRA, y 4 (1.2%) reportaron 4 o más SDRA. La tabla 3 describe los principales diagnósticos y el perfil de anticuerpos.

**Tabla 3 Diagnósticos Reumatológicos y anticuerpos**

	Total n=541	FR- /aCCP- n(%) n=300	FR+/aCCP- n(%) n=293	FR+/aCCP+ n(%) n=48	<i>P</i>
SDRA* (n=138)	138 (25.50)	53 (15.82 %)	75 (22.39 %)	10 (2.99 %)	0.17
Tendinitis del manguito rotador	72 (13.30)	30 (8.96 %)	36 (10.75 %)	6 (1.79 %)	0.69
Tendinitis bicipital	5 (0.92)	2 (0.6 %)	3 (0.9 %)	0 (0 %)	0.78
Epicondilitis lateral	39 (7.20)	15 (4.48 %)	22 (6.57 %)	2 (0.6 %)	0.43
Epicondilitis medial	22 (4.0)	6 (1.79 %)	15 (4.48 %)	1 (0.3 %)	0.12
Tendinitis De Quervain	17(3.14)	4 (1.19 %)	12 (3.58 %)	1 (0.3 %)	0.11
Síndrome del tunel del carpo	23 (4.25)	8 (2.39 %)	14 (4.18 %)	1 (0.3 %)	0.38
Bursitis trocantérica	14 (2.58)	3 (0.9 %)	9 (2.69 %)	2 (0.6 %)	0.08
Bursitis anserina	51 (9.42)	20 (5.97 %)	28 (8.36 %)	3 (0.9 %)	0.49
Artritis indiferenciada	30 (5.54)	9 (2.69 %)	18 (5.37 %)	2 (0.6 %)	0.20
Artralgia inflamatoria	104 (19.22)	47 (14.03 %)	48 (14.33 %)	7 (2.09 %)	0.98
Artritis reumatoide	24 (4.43)	6 (1.79 %)	13 (3.88 %)	5 (1.49 %)	0.02

Table 2 Diagnósticos reumatológicos y anticuerpos

Los SDRA no son mutuamente excluyentes.

SDRA: Síndrome de Dolor Regional Apendicular.

aCCP: anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, FR: Factor Reumatoide.

La columna de FR- / aCCP + no se presenta en la tabla debido a el bajo número de elementos.

Se realizó el diagnóstico de Artritis Indiferenciada en 30 sujetos (9.1%) y de Artritis Reumatoide en 24 sujetos ( 7.3%) ninguno de ellos tenía diagnóstico previo.

En cuanto a los resultados de laboratorio se identificó la positividad para anticuerpos anti Péptido Cíclico Citrulinado en 23 de los sujetos evaluados (6.9%). El Factor Reumatoide IgM se reportó positivo en 163 (48.7%) de los evaluados, el subtipo IgA en 75 ( 22.4%) y el Ig G en 30 (9%).

Las manifestaciones musculoesqueléticas en los familiares de pacientes con AR fueron más frecuentes que las reportadas en la población general **(71 % vs 25%)** y más frecuentes que las reportadas previamente en familiares de pacientes **(71% vs 33%)**

La frecuencia de los Síndromes de Dolor Regional Apendicular fue del 41.2% (vs 5% reportado por Alvarez y cols en México); de los SDRA la patología de hombro fue la más frecuente. También reportaron que la afección del manguito rotador fue la más frecuente con 2.36 % de la población general, seguido por talalgia plantar (0.64%), epicondilitis lateral 0.63%, epicondilitis medial 0.52%.

En esta población encontramos SDRA en un 41.2%; con un 21.5% de tendinitis del manguito rotador, seguido de Tendinobursitis anserina (15.2%) y Epicondilitis lateral (11.6%).

La frecuencia de AR en este grupo de riesgo fue mayor (7.3%) a lo reportado en la población de México (1.6 %). De AI fue del 9.1% comparado con el 2.4% descrito por Rodríguez Amado en N.L.

## **CAPITULO VII**

### **7. DISCUSIÓN**

#### **7.1 Dolor Musculoesquelético y Síndromes de Dolor Regional**

##### **Apendicular**

Este estudio fue el primero en clasificar las manifestaciones MSK de los familiares de primer grado de pacientes con AR por SDRA. La presencia de dolor MSK en esta población de acuerdo al COPCORD fue del 68.9% mientras que en la población general mexicana la prevalencia de dolor MSK fue del 25.5% (34). La frecuencia de SDRA fue mayor en la población de familiares de primer grado (41.2%), comparado con lo descrito por Alvarez en la población general mexicana (5%) y lo descrito en la población indígena latinoamericana (5.64%) (46, 57). En Ecuador, Guevara reportó 6.1% (58) y 4.9% fue reportado en Perú (59); En el sudeste de Iran se reportó una prevalencia de SDRA de 4.19% comparado con el 2.4% reportado in Tehrán (60).

#### **7.2 Familiares de primer grado y sus manifestaciones MSK**

Smolik y colaboradores reportaron que la presencia de dolor articular es el síntomas más frecuente (40%) en los familiares de pacientes con AR (61). Ellos reportaron dolor en manos y muñecas en un (15%), seguido de tobillos y pies (9%), rodillas (8%), hombro (3%), codos (2%), y caderas (1%).

Ellos no clasificaron por SDRA. En nuestro trabajo el hombro fue el sitio más frecuentemente afectado tal como se ha descrito en la población general. La tendinitis del manguito rotador fue detectada en 21.5%, con mayor frecuencia que el 2.36 % reportado en la población general mexicana (46) y que el 5.64% encontrado en la población de indígenas latinoamericanos (57). Un estudio publicado por Bergstra y cols evaluó pacientes con diagnóstico nuevo de AR en 4 diferentes países con el objetivo de conocer la distribución articular al momento de la presentación de la enfermedad, ellos encontraron que la sinovitis del hombro estaba presente al momento del inicio de la enfermedad en 21% de los pacientes mexicanos evaluados (62).

Los SDRA fueron más frecuentes en mujeres (70.5%). Las mujeres pudieran tener mayor tendencia a presentar un SDRA debido a su mayor predisposición a desarrollar enfermedades reumáticas autoinmunes.

En este estudio encontramos una asociación entre los SDRA con la presencia de maniobra de compresión positiva, la rigidez matutina, la elevación de la VSG, elevación de PCR y la presencia de FR positivo; estos hallazgos pudieran reflejar una mayor posibilidad de presentar un trastorno inflamatorio más que mecánico.

Desconocemos si tener alguno de estos datos clínicos y de laboratorio incrementará el riesgo de presentar artritis inflamatoria o si la patología de hombro pudiera ser una de las manifestaciones tempranas de la AR que correspondería a la fase de síntomas MSK inespecíficos

### 7.3 Perfil de anticuerpos

En este estudio se encontró una alta frecuencia de Factor Reumatoide positivo en sus 3 isotipos comparado con el 16% descrito por Kolfenbach en una cohorte de familiares de pacientes con AR (63). Ramos-Remus reportó en familiares de pacientes con AR en mestizos mexicanos la positividad de FR de 2% (53).

Tanto la alta frecuencia de síntomas dolorosos y de FR positivo pudieran ser explicados porque es una población de riesgo para AR, así como al sesgo en la selección de los sujetos, ya que no todos los familiares de los pacientes con AR participaron. La presencia de SDRA en esta población pudiera ser considerada como una de las primeras manifestaciones de la AR y ser parte de las etapas previas al desarrollo de artritis en la fase de síntomas MSK inespecíficos previo a la inflamación clínicamente detectable la cual no ha sido bien caracterizada aún.

Observamos además una alta frecuencia de maniobra de compresión positiva (Maniobra de Squeeze test o Gaenslen) en aquellos sujetos con SDRA comparados con los que no presentaban SDRA. Esta maniobra está incluida en las características de los sujetos con artralgia en riesgo de progresión a AR (64).

Se ha reportado que la duración de los síntomas y la presencia de la maniobra de Gaenslen en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y

metatarsfalángicas (MTF) muestra significancia estadística en la progresión a AR.

De acuerdo a esto, el hallazgo de SDRA con maniobres de compresión de Gaenslen positiva pudiera indicar que el sujeto está en riesgo de desarrollar AR, sin embargo esto debería identificarse con el seguimiento a largo plazo de la cohorte.

Entre las fortalezas de este trabajo hemos realizado una detallada evaluación de síntomas mediante la aplicación del cuestionario COPCORD y la completa evaluación de los sujetos que referían algún tipo de dolor. Los anticuerpos anti CCP fueron de segunda generación y se midieron los 3 isotipos de FR. La casificación de SDRA se realizó en base a criterios bien validados.

Una de las limitaciones de este estudio es el sesgo en la selección ya que no todos los familiares de los pacientes participaron en el estudio y es posible que aquellos que quisieron acudir a la valoración presentaran mayor sintomatología musculoesquelética; 114 pacientes con AR (60%) enviaron a un familiar, 39 (20.6%) enviaron a 2 familiares, 16 (8.5%) enviaron a 3 familiares y 20 (10.6%) enviaron 4 o más familiares.

## **CAPITULO VIII**

### **8.- CONCLUSIÓN**

La presencia de SDRA fue mayor en los familiares de primer grado de los pacientes con AR (41%) que lo reportado en la población general. La evaluación clínica de los grupos de riesgo para el desarrollo de AR como los son los familiares de primer grado debe realizarse de forma intencionada para detectar SDRA, además de incluir valoraciones sistematizadas como la maniobra de compresión de Gaeslen así como determinación de los 3 isotipos de FR, anti CCP, VSG y PCR. Estos sujetos deberán ser monitoreados por el riesgo de progresión a AR.

# CAPITULO IX

## 9. ANEXOS

### 9.1.- Cuestionario COPCORD

 <b>UANL</b> UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN	 FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
<b>Manifestaciones Musculoesqueléticas en Familiares de Pacientes con Artritis Reumatoide</b>	
Fecha   : _____	
<p>Este cuestionario está dirigido a familiares de pacientes con ARTRITIS REUMATOIDE, tiene la finalidad de identificar y clasificar las manifestaciones de dolor que USTED pueda presentar.</p> <p>Los familiares de los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo mayor para desarrollar la enfermedad, sin embargo, no siempre la van a presentar. Se le está invitando a participar en este estudio para saber si Usted presenta alguna manifestación de dolor en sus músculos y articulaciones que estén relacionados con la Artritis Reumatoide. Usted deberá llenar el cuestionario y de acuerdo a sus respuestas podría ser valorado por un Médico en caso de presentar alguna manifestación de dolor.</p>	
<b>Datos de Identificación</b>	
Nombre _____ Teléfono _____	
Celular _____ email _____ Dirección _____	
Estado civil: _____ ¿ Tiene hijos ? SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Fecha de Nacimiento (DD   MM   AA) : _____ ¿Cuál es su género ? Hombre _____ Mujer _____	
Lugar de nacimiento _____	
Fuma? _____ Cuántos Días fumó en el último mes? _____ cuántos cigarros fuma por semana? _____	
¿Padece alguna enfermedad? _____	
Diabetes _____ Hipertensión arterial _____ Problemas de tiroides _____ Ansiedad _____ Depresión _____	
Obesidad _____ Problemas dentales _____	
Otros _____	
Mi familiar con Artritis Reumatoide es	
<input type="checkbox"/> Mi madre <input type="checkbox"/> Mi Hermana <input type="checkbox"/> Mi Hija	
<input type="checkbox"/> Mi padre <input type="checkbox"/> Mi Hermano <input type="checkbox"/> Mi Hijo	
<b>Manifestaciones Musculoesqueléticas en Familiares de Pacientes con Artritis Reumatoide</b>	
Versión 6 junio 2016	
<b>CEAR</b> CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO	<b>SERVICIO DE REUMATOLOGIA</b> Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro, C.P. 64020 Monterrey, N.L., México Conmutador. (81) 8048 5210 Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



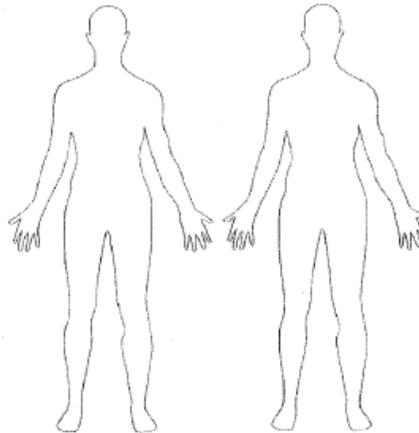
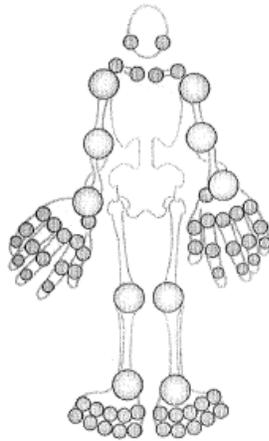
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿Ha tenido usted dolor, inflamación o rigidez en los últimos 7 días en alguna de estas partes? (ver abajo)  
Sí  No



Frente

Espalda

C2 | Marque con una X el lugar de la molestia y escriba la duración desde que Usted la presenta (días, semanas, meses, años)

Sitio 1 _____	Duración: _____
Sitio 2 _____	Duración: _____
Sitio 3 _____	Duración: _____
Sitio 4 _____	Duración: _____
Sitio 5 _____	Duración: _____

¿Se debe esta molestia a un traumatismo? (torcedura, golpe, caída) Sí  No  No sé

Si la respuesta fue sí, marque alguna (s) de las siguientes opciones:

Fractura  Torcedura  Desgarro  Dislocación  Otro

Si la respuesta fue NO, a qué atribuye Usted la molestia?

Manifestaciones Musculoesqueléticas en Familiares de Pacientes con Artritis Reumatoide

Versión 6 junio 2016

**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Consultador: (81) 8048 6210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4688



Marque con una X sobre la línea que mejor describa la intensidad del dolor en los últimos 7 días



Valor : \_\_\_\_\_

Ha buscado ayuda para atender esas molestias? \_\_\_\_\_ ¿A dónde ha acudido o quién ha acudido? \_\_\_\_\_

Para este dolor ha tomado algún medicamento? SI  No  Por favor subraye el medicamento que Usted ha utilizado: Aspirina, celebrex (celecoxib), diclofenaco, Etoricoxib (arcoxia), Indometacina (malival), Ketorolaco (dolac, supradol), Meloxicam (exel, mavicam) Naproxeno, Paracetamol, Pregabalina (Lyrica), Gabapentina. Mejoró? SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿ Ha tenido usted dolor, inflamación o rigidez alguna vez en su vida en alguna de estas partes? (ver dibujo) SI  No

Manifestaciones Musculoesqueléticas en Familiares de Pacientes con Artritis Reumatoide

Versión 6 Junio 2016

**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Conmutador: (81) 8048 5210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668

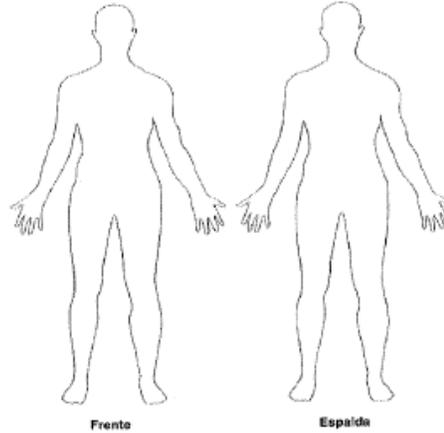
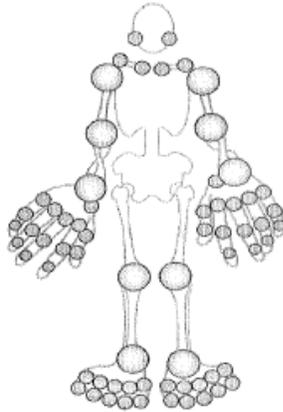


**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO



Marque con una X el lugar de la molestia y escriba la duración desde que Usted la presenta(días, semanas, meses, años)

Sitio 1 \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Sitio 2 \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Sitio 3 \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Sitio 4 \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Sitio 5 \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

¿Se debe esta molestia a un traumatismo? (torcedura, golpe, caída) Si  No  No sé

Si la respuesta fue sí, marque alguna (s) de las siguientes opciones:

Fractura  Torcedura  Desgarro  Dislocación  Otro

Si la respuesta fue NO, a qué atribuye Usted la molestia? \_\_\_\_\_

Manifestaciones Musculoesqueléticas en Familiares de Pacientes con Artritis Reumatoide

Versión 6 Junio 2016

**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Miras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Consultador, (81) 8348 5210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



## 9.2.- Formato de evaluación para familiares de pacientes con AR que reporten copcord positivo

### HOJA DE EVALUACIÓN PARA FAMILIARES DE PACIENTES CON AR QUE REPORTEN COPCORD POSITIVO

FECHA \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

AHF AR \_\_\_\_\_ Lupus \_\_\_\_\_  
Hipotiroidismo \_\_\_\_\_ DMT2 \_\_\_\_\_  
HTA \_\_\_\_\_ Cardiopatía isquémica \_\_\_\_\_  
Obesidad \_\_\_\_\_

APNP Tabaquismo SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ # paq año \_\_\_\_\_  
Vacunas en el último año \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
OH SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_ Exposición a solventes SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

APP Alergias \_\_\_\_\_  
Transfusiones \_\_\_\_\_  
Cirugías \_\_\_\_\_  
Accidentes \_\_\_\_\_  
Enfermedades \_\_\_\_\_

AGO G \_\_\_ P \_\_\_ C \_\_\_ A \_\_\_  
Menopausia \_\_\_\_\_ FUM \_\_\_\_\_ TRH \_\_\_\_\_ MPF \_\_\_\_\_

PEEA \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dolor de tipo inflamatorio SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
Rigidez matutina \_\_\_\_\_ Minutos \_\_\_\_\_ Dolor nocturno \_\_\_\_\_  
Ojo seco \_\_\_\_\_ boca seca \_\_\_\_\_

#### Exploración Física

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_  
SUMA MCF \_\_\_\_\_ SUMA MTF \_\_\_\_\_ Dolor en muñecas \_\_\_\_\_  
Dolor en tarsos \_\_\_\_\_ Puede hacer puño Mano derecha \_\_\_\_\_ izq \_\_\_\_\_



### 9.3.- Consentimiento informado



**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

#### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>Título del Estudio</b>	Manifestaciones musculoesqueléticas en familiares de pacientes con Artritis Reumatoide
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dr. Mario Alberto Garza Elizondo
<b>Servicio / Departamento</b>	Servicio de Reumatología / Depto. de Medicina Interna
<b>Teléfono de Contacto</b>	8180485210
<b>Persona de Contacto</b>	Dra. Lorena Pérez Barbosa
<b>Versión de Documento</b>	V 1. 2 del 6 de Junio 2016
<b>Fecha de Documento</b>	6 de Junio de 2016

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

#### ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es identificar y clasificar las manifestaciones de dolor muscular o articular que Usted como familiar de una persona con Artritis Reumatoide pueda presentar.

Se le pide participar porque Usted es familiar directo (hijo, padre, madre, hermano) de un paciente con Artritis Reumatoide, y por eso puede tener un mayor riesgo para desarrollar la Artritis.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera que podamos conocer las manifestaciones de personas que tienen el riesgo de presentar Artritis, además de conocer si tiene alguna de las alteraciones de laboratorio que se encuentran en la Artritis Reumatoide.

#### ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 2 años, pero Usted solo deberá acudir en una sola ocasión.

Se incluirán 340 sujetos de investigación en este único centro.

#### ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Edad mayor de 18 años.
- 2.- Ser familiar directo (padre, madre, hermano o hermana, hijo o hija) de una persona con Artritis Reumatoide.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2016

**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**  
 Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
 Conmutador. (81) 8048 5210  
 Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668

**CEAR** CENTRO DE  
 ESPECIALISTAS  
 EN ARTRITIS  
 Y REUMATISMO



**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- 1.- Haber sido diagnosticado con Artritis Reumatoide.
- 2.- Embarazo
- 3.- No saber leer o escribir.

**¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Este estudio no incluye tratamiento.

**¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Si Usted acepta participar, los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- 1.- Llene una encuesta en la que se interrogará acerca de la presencia de dolor.
- 2.- Se le tomará una muestra de sangre de 20 mililitros (aproximadamente 4 cucharaditas).
- 3.- Si en la encuesta contesta que ha presentado dolor será valorado por un médico el cual le realizará preguntas y una exploración física. En base a la Exploración se realizará un diagnóstico en caso de que Usted presente molestias y será referido para su tratamiento.

**¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acuda al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario y una vez que acceda a participar conteste una encuesta, lo cual demorará alrededor de 20 minutos, su Usted tiene dificultad para contestar la encuesta una persona del equipo lo puede apoyar para leerle las preguntas y anotar sus respuestas.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en contestar con la mayor precisión posible las preguntas

**¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen la toma de sangre para realizar los estudios de laboratorio, la punción puede ocasionar dolor leve y en algunas ocasiones puede dejar un moretón en el brazo que desaparece en una semana.

**¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Es probable que Usted no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación.

Los posibles beneficios para Usted de este estudio incluyen que se le realizarán exámenes de laboratorio sin costo para Usted y si presenta alguna molestia muscular, le podemos realizar un diagnóstico y referirlo para su tratamiento.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor el comportamiento de las manifestaciones de dolor en personas que tienen riesgo de desarrollar Reumatoide.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**CEAR** CENTRO DE  
ESPECIALISTAS  
EN ARTRITIS  
Y REUMATISMO

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2005  
**SERVICIO DE REUMATOLOGIA**  
 Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centre,  
 C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
 Conmutador. (81) 8048 5210  
 Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede acudir con su médico en caso de tener alguna molestia o si desea saber si presenta alteraciones de laboratorio como las que se encuentran en los pacientes con Artritis Reumatoide.

**¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual no serán pagados. Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

El médico del estudio le proporcionará a Usted los resultados de una manera gratuita durante este estudio. Este estudio no incluye tratamiento médico.

**¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

**¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio

**¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Servicio de Reumatología por un lapso de 7 años (5 años después de finalizado el estudio).

**¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informarlo inmediatamente al médico del estudio.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2011  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Conmutador. (81) 8048 5210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

**¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de



**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2016  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitas Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Conmutador. (81) 8048 5210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

**¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de



**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2016  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
Conmutador. (81) 8048 5210  
Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668



**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**RESUMEN CONSENTIMIENTO**

**PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

**CEAR** CENTRO DE ESPECIALISTAS EN ARTRITIS Y REUMATISMO

Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2014

**SERVICIO DE REUMATOLOGIA**  
 Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Miras Centro,  
 C.P. 64020 Monterrey, N.L., México  
 Conmutador. (81) 8048 5210  
 Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668





**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha



Formato de Consentimiento Informado V. 1.2 6 Junio 2014

**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

Av. Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,  
C.P. 64020 Monterrey, N.L., México

Conmutador: (81) 8048 5210

Tels. (81) 8348 2040, 8348 2015 Fax. (81) 8348 4668

**CEAR** CENTRO DE  
ESPECIALISTAS  
EN ARTRITIS  
Y REUMATISMO

## 9.4 Formato Referencia de sujetos

### PROTOCOLO MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Solicito su colaboración para enviar familiares de pacientes con AR  
El Paciente debe referir a **4 familiares como mínimo** con o sin molestias  
En el caso de familias pequeñas se aceptará que solo refieran a 3 familiares  
Muy importante que acudan tanto familiares sintomáticos como asintomáticos

Necesitamos que nos proporcionen los siguientes datos de su paciente

Nombre del Paciente con AR

Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Edad al momento del  
Dx \_\_\_\_\_  
FR \_\_\_\_\_ anti CCP \_\_\_\_\_ Presencia de Deformidades \_\_\_\_\_  
Prótesis \_\_\_\_\_ Manifestaciones Extra articulares \_\_\_\_\_  
Primer Síntoma que el paciente recuerde \_\_\_\_\_  
Médico Tratante \_\_\_\_\_  
Teléfono de contacto \_\_\_\_\_  
Familiares Encuestables o sea cuantos hijos \_\_\_\_\_ hermanos \_\_\_\_\_ Padres  
\_\_\_\_\_ que estén vivos aunque vivan fuera o no estén interesados en participar.

Gracias por su participación

Los familiares interesados también pueden enviar un correo a la cuenta  
[estudiofamiliaresar@gmail.com](mailto:estudiofamiliaresar@gmail.com)

## 9.5 Formato para toma de muestra

### **PROTOCOLO FAMILIARES DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

NOMBRE \_\_\_\_\_  
FECHA DE NAC \_\_\_\_\_ TELEFONO \_\_\_\_\_

BH

VSG

PCR

PERFIL BIOQUIMICO

## 9.- Cuestionario SDRA

### CUESTIONARIO

#### Definiciones diagnósticas de los principales síndromes de dolor regional apendicular (SDRA)

**1.-Tendinitis del manguito rotador:** Debe

tener los dos siguientes:

Historia de dolor en la región deltoidea.

Dolor del hombro al realizar movimientos activos contra resistencia, especificar:

Durante la abducción.

Durante la rotación externa.

Durante la rotación interna.

**2.-Tendinitis bicipital:**

Debe tener:

Historia de dolor de cara anterior del hombro.

Más uno de los siguientes:

Dolor durante la supinación contra resistencia del antebrazo. Dolor durante la flexión contra resistencia del antebrazo.

**3.-Epicondilitis lateral:**

Debe tener los tres siguientes:

Dolor en la región del epicóndilo humeral lateral.

Hipersensibilidad en la región del epicóndilo humeral lateral. Dolor durante la extensión contra resistencia de la muñeca.

**4.-Epicondilitis medial:**

Debe tener los tres siguientes:

Dolor en la región del epicóndilo humeral medial.

Hipersensibilidad en la región del epicóndilo humeral medial. Dolor durante la flexión contra resistencia de la muñeca.

**5.-Enfermedad de Quervain de la muñeca:** Debe

tener los dos siguientes:

Dolor sobre la apófisis estiloides radial.

Aumento de volumen e hipersensibilidad en el primer compartimiento extensor de la muñeca.

Más uno de los dos siguientes:

Dolor durante extensión del pulgar contra resistencia. Maniobra de Finkelstein positiva.

**6.-Síndrome del túnel carpiano:**

Debe tener uno de los siguientes:

Dolor en la distribución del nervio mediano.

Parestesia en la distribución del nervio mediano.

Pérdida sensorial en la distribución del nervio mediano. Más uno de los siguientes:

Prueba de Tinnel positiva.

Maniobra de Phalen positiva.

Exacerbación nocturna de los síntomas.

Déficit motor y atrofia del abductor corto del pulgar. Estudios electrofisiológicos anormales.

**7.- Tendinopatía estenosante flexora digital\*:**

Debe tener los 3 siguientes:

Dolor en la cara palmar de la articulación metacarpofalángica.

Hipersensibilidad localizada en la cara palmar de la articulación metacarpofalángica.

Fenómeno de engatillamiento digital.

**8.-Bursitis trocantérica:**

Debe tener los tres siguientes:

Dolor en la región lateral de la cadera.

Movilidad pasiva de la cadera normal.

Hipersensibilidad al palpar la región del trocánter mayor.

**9.-Tendinobursitis anserina:** Debe

tener los 3 siguientes:

Dolor en la cara medial de la rodilla.

Movilidad pasiva de la rodilla normal.

Hipersensibilidad al palpar la cara medial de la epífisis proximal de la tibia en un sitio localizado a 3-5 cm. de la línea articular.

**10.-Tendinopatía aquilea no Insercional:**

Debe tener los 3 siguientes:

Dolor en una zona localizada entre 2 y 6 cm. de la inserción distal del tendón de Aquiles.

Hipersensibilidad en una zona localizada entre 2 y 6 cm. de la inserción distal del tendón de Aquiles.

Aumento de volumen del tendón aquileo en una zona localizada entre 2 y 6 cm. de la inserción distal del tendón.

**11.-Tendinopatía aquilea Insercional:**

Debe tener los dos siguientes

Dolor en la inserción distal del tendón de Aquiles en el calcáneo.  
Hipersensibilidad en la inserción distal del tendón de Aquiles en el calcáneo.

**12.-Dolor inferior del talón (Talaigia plantari):**

Debe tener los dos siguientes:

Dolor en la cara inferior del talón.  
Hipersensibilidad al palpar la región central o centromedial de la cara plantar del talón.

---

## CAPITULO X

### 10. BIBLIOGRAFÍA

#### BIBLIOGRAFIA

1.-Pincus T. Assessment of long-term outcomes of reumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheum Dis Clin North* 1995; 2: 1619-54

2.-Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 1:24-9.

3.-. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid diseases. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.

4.- Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16: 585-91.

5.-. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:648-53.

6.-. Van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.

7.-F. Wolfe, D.J. Hawley The Longterm Outcomes of RA: Work Disability: A Prospective 18 Year Study of 823 Patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117

8.-Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJW, Mani RN,. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an 8 year study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:1.

9.-Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:363.

10.- Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in reumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbility. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.

11.-Mitchell DM, Spitz PW, Young DY el al: Survival, prognosis, and causes of death in reumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;20:706.

12.- Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis.. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;79:67-96

13.-MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?. *Rheumatology* 2001; 40:1211-1220

14.- Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.

15.- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623–9.

16.- Van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, et al, on behalf of the Rheumatic Research Foundation, Utrecht, The Netherlands. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468–77.

17.-Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van 't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453–8.

18.-Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC et al. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29.

19.-Symmons DP, Hazes JM, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; May;30(5):902-4.

20.- Verpoort KN, van Dongen H, Allaart CF, et al. Undifferentiated arthritis--disease course assessed in several inception cohorts. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S12-7.

21.-Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. *Rheumatology* 2000; 39(9):939-49.

22.-Kawakami A, Tamai M, Eguchi K. Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2007;30(1):37-40

23.--Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2002.46:286-90

24.-Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002, 61:290-7

25.- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:357-65

26.-Ates A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgoz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2007.26:538-45

27.- Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M et. al Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb 8

28.-Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R119, 1-6.

- 29.-Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 66–70.
- 30.-Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Nov;31:699-714.
- 31.-Moreland L, Bridges L, Jr. Early Rheumatoid Arthritis: A medical emergency? *Am J Med* 2001; 111: 498-500
- 32.-Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, , Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with Recent-onset undifferentiated arthritis: How to guide individual treatment decisions *Arth Rheum.* 2007; 56:433-40.
- 33.- Arana-Guajardo A, Pérez-Barbosa L, Vega-Morales D.<sup>1</sup>Application of a prediction model for the progression of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Reumatol Clin.* 2014 Nov-Dec;10(6):360-3.
- 34.- Peláez –Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J et al Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology* 2011 Jan;86:3-8
- 35.- Rodriguez-Amado J, Peláez-Ballestas I, Sanin LH, et al Epidemiology of rheumatic diseases. A community-based study in urban and rural populations in the state of Nuevo Leon, Mexico. *J Rheumatol Suppl.*; 2011; 86: 9-14
- 36.- Goycochea-Robles MV, Sanin LH, Moreno-Montoya J et al Validity of the COPCORD Core Questionnaire as a Classification Tool for Rheumatic Diseases *J Rheumatol* 2011;38:31–35; doi:3899/jrheum.100955
- 37.- Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Trejo-Valdivia B, Peláez-Ballestas I; GEEMA (Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Musculo Articulares). Assessment of the dimensions, construct validity, and utility for rheumatoid arthritis screening of the COPCORD instrument. *Clin Rheumatol.* 2014 May;33(5):631-6.
- 38 Aletaha D, et.al 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatism Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581 DOI 10.1002/art.27584 © 2010, American College of Rheumatology
- 39.- Rakieh C, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with no-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1659–1666.
- 40.- van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, et al. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1920–1926
- 41.- Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep 18.
- 42.-Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal Microbiota in Early Rheumatoid Arthritis *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1500-5
- 43.- Barrantes Castillo M, Barrantes Cabrera M, Manifestaciones Reumáticas Clínicas en Familiares de Primer Grado de Pacientes con Artritis Reumatoide. *Rev. peru. reumatol.* 2004; 10(3): 20-33

44.- Smolik I, Robinson DB, Bernstein CN, El-Gabalawy HS First-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis exhibit high prevalence of joint symptoms. *The Journal of Rheumatology*. 2013 Jun; 40(6):818-24

45.- Kung TN, Bykerk VP Detecting the earliest signs of rheumatoid arthritis: symptoms and examination. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):669-83

46.- Alvarez-Nemegyei J, Peláez-Ballestas I, Rodríguez-Amado J. Prevalence of Rheumatic Regional Pain Syndromes in Adults from Mexico: A Community Survey Using COPCORD for Screening and Syndrome-specific Diagnostic Criteria *The Journal of Rheumatology* 2011; 38 Suppl

47.- Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, Ding B, Ronnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):259-65.

48.- Frisell T, Holmqvist M, Kallberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(11):2773-82.

49.- Alpizar-Rodriguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):461-8.

50.- 13. Mankia K, Emery P. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(4):779-88.

51.- Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):638-41.

52.- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(2):380-6.

53.- Ramos-Remus C, Castillo-Ortiz JD, Aguilar-Lozano L, Padilla-Ibarra J, Sandoval-Castro C, Vargas-Serafin CO, et al. Autoantibodies in Predicting Rheumatoid Arthritis in Healthy Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis & rheumatology*. 2015.

54.- Hunt L, Emery P. Defining populations at risk of rheumatoid arthritis: the first steps to prevention. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(9):521-30.

55.- Al-Laith M, Jasencova M, Abraham S, Bosworth A, Bruce IN, Buckley CD, et al. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (the APIPPRA study): a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial protocol. *Trials*. 2019;20(1):429.

56.- Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(2):179-85.

- 57.- Alvarez-Nemegyei J, Pelaez-Ballestas I, Goni M, Julian-Santiago F, Garcia-Garcia C, Quintana R et al (2016) Prevalence of rheumatic regional pain syndromes in Latin-American indigenous groups: a census study based on COPCORD methodology and syndrome- specific diagnostic criteria. *Clin Rheumatol* 35(Suppl 1):63–70
- 58.- Guevara-Pacheco S, Feican-Alvarado A, Sanin LH, Vintimilla- Ugalde J, Vintimilla-Moscoso F, Delgado-Pauta J et al (2016) Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. *Rheumatol Int* 36:1195–1204
- 59.- Gamboa-Cárdenas R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutiérrez VC (2009) [Prevalence of rheumatological diseases and disability in a marginal urban community: results of the first COPCORD study in Peru]. [ article in Spanish]. *Rev peru reumatol* 15:40–46 <http://www.socreuma.org.pe/images/publicaciones/ copcord.pdf> . Accessed Feb 2016
- 60.- Sandoughi M, Zakeri Z, Tehrani Banihashemi A, Davatchi F, Narouie B, Shikhzadeh A, Mohammadi M, Jahantigh M, Shakiba M, Moulaei NA, Yousefi S, Rezazehi B, Shirzaei Sani E, Emamdadi A, Hoseynian M, Masoodian S, Shahbakhsh S (2013) Prevalence of musculoskeletal disorders in southeastern Iran: a WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, urban study). *Int J Rheum Dis* 16:509–517
- 61.- Smolik I, Robinson DB, Bernstein CN, El-Gabalawy HS (2013) First-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis exhibit high prevalence of joint symptoms. *J Rheumatol* 40:818–824
- 62.- Bergstra SA, Chopra A, Saluja M, Vega-Morales D, Govind N, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil A (2017) Evaluation of the joint distribution at disease presentation of patients with rheumatoid arthritis: a large study across continents. *RMD Open* 3(2):e000568
- 63.- Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, Weisman MH, Buckner JH, Gersuk VH, Wei S, Mikuls TR, O'Dell J, Gregersen PK, Keating RM, Norris JM, Holers VM (2009) A pro- spective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum* 61:1735–1742
- 64.- van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B et al (2017) EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:491–496

## **CAPITULO XI**

### **11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Lorena Pérez Barbosa nació el 7 de junio de 1976 en la ciudad de Monterrey, N.L, es hija de Venancio Pérez Sánchez y Laurentina Elizenda Barbosa Silva.

Desde los 8 años de edad radica en Santiago, N.L en donde cursó su educación básica, durante la preparatoria en 1992 participó en la 2da olimpiada Nacional de Química obteniendo el primer lugar estatal y tercer lugar en su etapa Nacional, posteriormente participó en la 3era Olimpiada Nacional de Biología en la que obtuvo en 1er lugar en la etapa estatal y 1er lugar en la etapa Nacional. En 1993 ingresó a la Facultad de Medicina de la UANL, realizó su Servicio Social en el Centro de Salud el Cercado DIF en donde obtuvo carta al Mérito del Servicio Social.

Ingresó a la Especialidad de Medicina Interna en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL en la ciudad de Monterrey, la cual concluyó en 2005, realizó la Subespecialidad de Reumatología que concluyó en marzo de 2007, recibió el nombramiento de Residente Distinguido.

Está casada con Carlos Israel Fonseca Alanís desde hace 16 años, tienen 2 hijos: Carlos Alberto de 13 años y Mariana Patricia de 10 años.

De 2007 a la fecha ha laborado como profesora adjunta en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario además de su práctica como Reumatóloga en distintas clínicas de la ciudad de Monterrey.