

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

¿DISMINUYEN LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EL DOLOR
EN EL PIE Y MEJORAN SIGNIFICATIVAMENTE LA CALIDAD
DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE?

DO BIOLOGICAL TREATMENTS REDUCE FOOT PAIN AND
SIGNIFICANTLY IMPROVE THE QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS?

TESIS DOCTORAL CON MENCIÓN INTERNACIONAL PRESENTADA POR:
MARÍA GÁMEZ GUIJARRO
PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR

FEBRERO 2025

DIRECTOR/A:

DR. GABRIEL ANTONIO GIJÓN NOGUERÓN

DRA. EVA LOPEZOSA RECA

TUTOR/A:

DRA. ANA BELÉN ORTEGA ÁVILA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: María Gámez Guijarro

 <https://orcid.org/0009-0009-9375-2394>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./D^a: **María Gámez Guijarro**

Estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga, y autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de doctor/a por la Universidad de Málaga, titulada:

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide?

Realizada bajo la tutorización de **Dra. Ana Belén Ortega Ávila** y la dirección de **Dr. Gabriel Antonio Gijón Noguerón** y **Dra. Eva Lopezosa Reca**.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual, ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996 de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019 de 1 de marzo.

Igualmente, asumo ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a de de 20

Fdo:
(Doctorando/a)

Fdo:
(Tutor/a)

Fdo:
(Director/a)

Fdo:
(Director/a)

Fdo:
(Director/a)

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Yo, **María Gámez Guijarro** con DNI, alumna inscrita en la Escuela de Doctorado de la Universidad de Málaga,

DECLARO

Ser la única autora del texto entregado para obtener el título académico de Doctor, y que tal texto no ha sido entregado ni total ni parcialmente para obtención de un título académico en ninguna otra universidad o instituto, ni ha sido publicado anteriormente para cualquier otro fin.

Así mismo, declaro no haber trasgredido ninguna norma universitaria con respecto al plagio ni a las leyes establecidas que protegen la propiedad intelectual.

Declaro, además, que el archivo PDF corresponde exactamente al texto impreso que presento junto al mismo.

Por último, declaro que soy conocedora de las sanciones penales en caso de infringir las leyes del plagio y de falsa declaración, y que firmo la presente con pleno uso de mis facultades y asumiendo todas las responsabilidades de ella derivada.

Fdo:

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

(añadir una página por director/a)

AUTORIZACIÓN PARA LA LECTURA DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO

D./D^a:

Institución:

Posición:

CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada:

presentada por

Ha sido realizada bajo mi tutela y considero que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendida y juzgada por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

D: **Gabriel Antonio Gijón Noguero**

Como director/a de la tesis doctoral titulada: **¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide?**

Presentada para su admisión a trámite por D./D^a: **María Gámez Guijarro**

CERTIFICA

Que dicho trabajo ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendido y juzgado por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor/a por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes,

Expide y firma el presente certificado en Málaga a de 20

Fdo.:

Dr.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

D^a: **Eva Lopezosa Reca**

Como director/a de la tesis doctoral titulada: **¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide?**

Presentada para su admisión a trámite por D./D^a: **María Gámez Guijarro**

CERTIFICA

Que dicho trabajo ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendido y juzgado por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor/a por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes,

Expide y firma el presente certificado en Málaga a de 20

Fdo.:

Dr.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

INFORME DE LA DIRECCIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS

D./D^a: **Gabriel Antonio Gijón Noguero**n y **Eva Lopezosa Reca**

Como director/a de la tesis: **¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide?**

Presentada por D./D^a: **María Gámez Guijarro**

INFORMA

- Que dichas publicaciones han sido presentadas, publicadas o aceptadas para su publicación, muestra o reproducción con posterioridad a la fecha de matrícula del doctorando/a en el Programa de Doctorado.
- Que en ellas consta la Universidad de Málaga, a través de la afiliación de sus directores y el/la doctorando/a.
- Que el/la doctorando/a consta como primer/a o segundo/a autor/a de todas ellas¹.
- Que dichas publicaciones NO han sido utilizadas en tesis anteriores.

Lo que firma a los efectos oportunos, en Málaga a

Fdo.:

Fdo.:

Director/a

Director/a

¹ Según el art. 19 del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Málaga, sólo en casos realmente excepcionales, la Comisión Académica del Programa de Doctorado podrá autorizar que en una contribución que avale una tesis, el doctorando figure en una posición posterior a la segunda, o que la contribución se haya producido en un periodo de investigación previo a la matrícula del doctorando en el Programa, a la vista de las justificaciones presentadas y con el visto bueno de la Comisión de Posgrado.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

AGRADECIMIENTOS

Primero, quiero agradecer a mis directores, Gabriel Gijón y Eva Lopezosa y a mi tutora, Ana Belén. Gabi, gracias por creer en mí desde el principio, desde aquel segundo año de carrera en el que tú ya veías en mí capacidades que yo ni siquiera imaginaba. Has sido y siempre serás un guía, un ejemplo y, como bien sabemos y decimos, un segundo padre. Tu apoyo constante, tanto en lo profesional como en lo personal, es un regalo que siempre llevaré conmigo. Eva, gracias por estar siempre ahí, apoyándome en cada paso y ayudándome en todo lo que he necesitado. Te admiro profundamente y eres un gran referente para mí. Ana Belén, tu dedicación y guía en este proceso ha sido fundamental, siempre te estaré agradecida.

A Andrés, aunque no formes parte oficial de esta tesis, has sido el pilar más fuerte de este proyecto. Sin ti, este logro no habría sido posible. Día tras día, estuviste a mi lado, ayudándome con la recogida de datos (que solo nosotros sabemos lo que significa), compartiendo tus recursos y dando siempre lo mejor de ti. Gracias, siempre.

A Manu, Raquel y Mari, no hay palabras para vosotros, a mi equipo “Granada en cuestión”, gracias por ser una familia, un apoyo incondicional que siempre me ha entendido desde el primer momento. Esto ha sido mucho más llevadero gracias a vosotros.

A todo el equipo del Hospital Virgen de las Nieves, gracias por vuestra colaboración y por facilitarnos todo lo necesario para hacer realidad este proyecto. También a la Universidad de Málaga, que siempre ha sido mi segunda casa. Allí no solo me formé académicamente, sino que crecí como persona y tuve la suerte de conocer a personas increíbles que han dejado una huella imborrable en mi vida.

A la familia de Lyon, especialmente a ti, Yves, y a todos los que han aportado ese gran granito de arena en este camino. Por recibirme con los brazos abiertos y ayudarme de una manera única en esta etapa tan difícil, con férulas y muletas como testigos.

A mis amigas de la carrera: Estre, Lau, Laura C, Nuria, Sara, y Lara, gracias por el empujón constante, por las palabras de ánimo y por creer en mí desde el principio. Vuestra amistad ha sido un regalo en este camino tan exigente, y me siento inmensamente afortunada por

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

teneros. En especial, a mi compañera y doctoranda, Laura Carrasco, ánimo, amiga, pronto tendrás tu tesis en las manos. Y también a vosotras, Lau y Estre, por obligarme a creer en mi día a día, por esos “¿Cómo va esa tesis?” que siempre significan tanto. Sobran las palabras.

A mis compañeros y amigos del pueblo, que siempre han estado a mi lado en los días más difíciles y, sobre todo, en los momentos de alegría. En especial, gracias Mari Pili por ser mi inigualable, incluso cuando parece que todo se vuelve cuesta arriba. Gracias por estar, por escucharme y por no dejarme caer.

A mi familia, especialmente a papá, mamá, e Irene: sois mi mayor ejemplo y mi mayor apoyo. Gracias por estar siempre ahí, por creer en mí incluso cuando yo misma no lo hacía, y por vivir este sueño conmigo como si fuera vuestro. Todo lo que soy y he logrado es gracias a vosotros. No podría tener mejor equipo.

Y, finalmente, a ti, Alejandro, mi compañero en todo. Gracias por ser esa persona que siempre sabe cómo estar, cómo apoyar y cómo hacer que todo sea más fácil. En los momentos más difíciles, has sido mi fuerza, mi impulso y mi alegría. No hay palabras suficientes para expresar cuánto significas para mí y lo agradecida que estoy por tenerte a mi lado.

No ha sido un camino fácil, pero jamás lo recorrí sola. Gracias, de todo corazón, a quienes, de tantas formas, me acompañaron en esta etapa tan especial, este logro también es vuestro.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	32
1.1	ANATOMÍA MUSCULOESQUELÉTICA	33
1.2	ENFERMEDADES AUTOINMUNES, ARTRITIS REUMATOIDE	37
1.3	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	39
1.4	CAUSAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	42
1.5	HISTOPATOLOGÍA ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE	45
1.6	CLÍNICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	48
1.7	DIAGNÓSTICO	52
1.8	MÉTODOS DE EVALUACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE	55
1.9	PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO	63
1.10	ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE Y TOBILLO	73
1.11	DEFORMACIÓN ESTRUCTURAL DEL PIE (Antepié, mediopie y retropié)	75
1.12	MÉTODOS ESPECÍFICOS DE EVALUACIÓN DEL PIE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE	81
1.13	TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL PIE	85
2	JUSTIFICACIÓN	90
3	OBJECTIVES	94
4	FOOT ANTHROPOMETRY MEASURES IN RELATION TO TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A LONGITUDINAL STUDY	97
4.1	Introduction	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
4.2	Materials and Methods	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
4.3	Results	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
4.4	Discussion	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
4.5	Conclusions	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>

5. UPDATE OF MODIFIED VERSION OF THE FOOT FUNCTION INDEX TOOL SPANISH VERSION (FFI-Sp), IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CROSS SECTIONAL STUDY	100
5.1 Introduction.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
5.2 Materials and Methods.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
5.3 Results.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
5.4 Discussion.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
5.5 Conclusions.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
6. ANALYSIS OF FOOT FUNCTION IN TERMS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL TREATMENTS IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A LONGITUDINAL STUDY	103
6.1 Introduction.....	103
6.2 Methods.....	104
6.3 Results.....	107
6.4 Discussion.....	109
6.5 Conclusions.....	112
7. DISCUSIÓN	116
8. CONCLUSIONS	122
9. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA	125
10. BIBLIOGRAFÍA	129
11. ANEXOS	155
12. PUBLICACIONES	198

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ÍNDICE DE FIGURAS

FIG. 1 FIBROcartÍLAGO ASOCIADO AL TENDÓN DEL CUÁDRICEPS (QT) EN LA ZONA DE INSERCIÓN (AZF) Y CÁPSULA COMPRIMIDA ADYACENTE A LA CAVIDAD SINOVIAL (SC) (11).....	35
FIG. 2 SINOVIOCITOS TIPO A EN LA CAPA SUPERFICIAL Y TIPO B EN LA PROFUNDIDAD DE LA ÍNTIMA SINOVIAL (13).....	36
FIG. 3 EXPLICACIÓN GRÁFICA DE LAS DIFERENTES FASES QUE SE IDENTIFICAN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. (27).....	39
FIG. 4 PREVALENCIAS DE LA ENFERMEDAD EN DIFERENTES PAÍSES Y POBLACIONES. GRÁFICA EXTRAÍDA DE (31).....	40
FIG. 5 CASOS DE AR DIAGNOSTICADOS EN ESPAÑA, EUROPA Y EL RESTO DEL MUNDO. COMPARATIVA DE CASOS ENTRE MUJERES Y HOMBRES (27).....	40
FIG. 6 ESQUEMATIZACIÓN DE LA EROSIÓN ÓSEA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE (9).....	48
FIG. 7 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA 5ª ART METACARPOFALÁNGICA CON TAC, RMN (0,6,12 MESES) Y RX A LOS 12 MESES. EROSIÓN DEL 5º METACARPO, SIENDO LA RX MENOS RELEVANTE. (88).....	63
FIG. 8 ESQUEMATIZACIÓN REPRESENTATIVA DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RESPECTO AL TIEMPO DE EVOLUCIÓN CON FAMES, FAMED O SIN TRATAMIENTO.....	66
FIG. 9 PROTOCOL Mc POIL. (A) LENGTH OF FOOT, (B) MAXIMUM HEIGHT MEDIAL ARCH, (C) FOREFOOT WIDTH, (D) MIDFOOT WIDTH, (E) HEEL WIDTH.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIG. 10 SCREEN PLOT.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIG. 11 CONFIRMATORY FACTOR STRUCTURE OF FFI-SP-RA. FC1: FACTOR 1; FC2: FACTOR 2; FC3: FACTOR3.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIG. 12 BLAND–ALTMAN PLOT FOR TEST–RETEST MEASUREMENTS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIG. 13 COMPARATIVE ANALYSIS VIOLIN PLOT OF FOOT FUNCTION INDEX (FFI) AND DOMAINS CHANGES BY PHARMACOLOGICAL TREATMENT CATEGORIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS, 2018 vs. 2023.....	109

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2010.....	53
TABLA 2. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2010.....	53
TABLA 3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO DE LA ENFERMEDAD VALIDADOS Y ACEPTADOS POR ACR Y EULAR.....	57
TABLA 4. PORCENTAJE DE PACIENTES CLASIFICADOS SEGÚN LA SENSIBILIDAD DEL NIVEL DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON LOS ÍNDICES DE EVALUACIÓN EMPLEADOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE AR SIN TRATAMIENTO.....	58
TABLA 5. MÉTODOS RADIOLÓGICOS DISEÑADOS PARA EVALUACIÓN DEL DETERIORO ARTICULAR.	61
TABLA 6. RESUMEN FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS MÁS UTILIZADOS Y ESTUDIADOS.....	70
TABLA 7. RESUMEN DMARDs SINTÉTICOS MÁS FRECUENTES.....	72
TABLA 8. PREVALENCIA Y AFECTACIONES PRINCIPALES QUE SE DAN EN ANTEPIÉ, MEDIOPIÉ Y RETROPIÉ EN PACIENTES CON AR.....	80
TABLA 9. CHARACTERISTIC OF THE SAMPLE.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 10. ANTHROPOMETRIC CHANGES IN FOOT MEASUREMENTS OF RA PATIENTS BY TREATMENT GROUP FROM 2018 TO 2023.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 11. CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 12. CONT.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 13. FACTOR MATRIX FOR THE 23-ITEM FFI SP QUESTIONNAIRE.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 14. CONFIRMATORY FACTOR ANALYSIS (FACTOR LOADINGS).....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 15. TABLE 1 MEAN VALUES (AND COEFFICIENT OF VARIATION) OF THE MTX, BIO, MTX+BIO AND "OTHER GROUPS" FFI SCORES AND THE RESULTS OF USING STUDENT'S T-TEST FOR INDEPENDENT SAMPLES.....	108

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 INFORME COMITÉ ÉTICA: PEIBA	155
ANEXO 2 INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	159
ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO	162
ANEXO 4 REVOCACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	165
ANEXO 5 CUADERNO DE CAMPO, ESCALA EVA	167
ANEXO 6 FOOT FUNCTION INDEX (FFI).....	169
ANEXO 7 CUESTIONARIO DE SALUD SF-12.....	171
ANEXO 8 CUESTIONARIO MANCHESTER SOBRE EL DOLOR Y LA DISCAPACIDAD DEL PIE.....	174
ANEXO 9 ANTROPOMETRÍA	176
ANEXO 10 LICENCIA FIGURAS.....	178

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **AACP:** Anticuerpo antipeptídico cíclico citrulinado
- **AAE:** Articulación astrágalo-escafoidea
- **ACPA:** anticuerpo contra la proteína citrulinada
- **ACR:** American Colleague of Rheumatology
- **ACCu:** Articulación calcaneo-cuboidea
- **AINEs:** Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
- **ALI:** Arco longitudinal interno
- **AMTF:** Articulaciones metatarsofalángicas
- **AOS:** Ankle Osteoarthritis Scale
- **AR:** Artritis Reumatoide
- **ASA:** Articulación subastragalina
- **ATPA:** Articulación tibio-peronea-astragalina
- **BMI:** Body mass index
- **CDAI:** Clinical Disease Activity Index
- **CCPs:** Antibodies to cyclic citrullinated peptides
- **CEUMA:** Medical Research Ethics Committee of University of Malaga
- **CFA:** Confirmatory factor analysis
- **CI:** Intervalo de confianza
- **DAS28:** Índice de Actividad de la Enfermedad-28
- **DMARDs:** Disease-modifying antirheumatic drugs
- **ECA:** Ensayos controlados aleatorios
- **EQ-5D:** Cuestionario de salud EuroQol
- **ESR:** Erythrocyte sedimentation rate
- **EULAR:** European League Against Rheumatism
- **FAAM:** Foot and Ankle Ability Measures
- **FAME:** Fármacos Modificadores de la Enfermedad
- **FAMEd:** Fármacos modificadores de la enfermedad dirigidos
- **FAMEs:** Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos
- **FFI:** Foot Function Index
- **FFI-R:** Revised foot function index

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

- **FFI-RS:** Foot Function Index-Revised Short Form
- **FHSQ:** Foot Heal Status Questionnaire
- **FR:** Factor reumatoide
- **GFI:** Goodness of fit index
- **GUIPCAR:** Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide
- **HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- **HAV:** Hallux Abductus Valgus
- **ICG:** Índice de correlación intraclase
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LFIS:** Leeds Foot Impact Scale
- **MDC:** Minimal detectable change
- **MFPDI:** Manchester Foot Pain Disability Index
- **MTX:** Metotrexato
- **NFI:** Normed fit index
- **PAS:** Patient Activity Scale
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PROM:** Patient reported outcome measure
- **RAPID3:** Routine Assessment of Patient Index Data
- **RC:** Radiografía convencional
- **RM:** Resonancia magnética
- **RMSEA:** Root mean square error of approximation
- **SDAI:** Simplified Disease Activity Index
- **SD:** Standard deviation
- **SEFAS:** Self-Reported Foot and Ankle Score
- **SEM:** Standard error of measurement
- **SF12:** Medica Outcomes Study Short Form 12
- **SF36:** Medica Outcomes Study Short Form 36
- **SJC:** Recuento de articulaciones hinchadas
- **TJC:** Recuento de articulaciones sensibles
- **TP:** Tibial posterior
- **US:** Ecografía

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular
- **Escala VAS:** Escala Visual Analógica para el dolor

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

En la medicina moderna, así como en disciplinas sanitarias como la podología, el objetivo principal es identificar y asociar los signos y síntomas que caracterizan a cada enfermedad para facilitar su diagnóstico. Aquellos síntomas que se presentan de manera constante en una patología específica se conocen como patognomónicos, es decir, son distintivos de esa enfermedad. No obstante, otros signos y síntomas, aunque no sean exclusivos de una condición, también juegan un papel fundamental para lograr un diagnóstico adecuado. El profesional de la salud, a través de una anamnesis minuciosa, tiene la capacidad de llegar a un diagnóstico certero, guiado por los síntomas específicos. En situaciones donde estos signos característicos no se manifiestan de manera clara, el especialista debe basarse en la integración de varios criterios comunes presentados por el paciente hasta alcanzar el diagnóstico clínico correcto. En este contexto, la reumatología, como una subespecialidad relativamente nueva de la medicina interna, su campo de atención incluye enfermedades no quirúrgicas del sistema musculoesquelético y trastornos del tejido conectivo, siendo la artritis reumatoide una de las principales afecciones que se diagnostican y tratan (1).

Por otro lado, la salud es entendida como un estado de bienestar dinámico que abarca no solo los aspectos físicos, sino también los mentales y sociales. Este bienestar permite que las personas puedan afrontar las demandas que la vida les impone, teniendo en cuenta su edad, su entorno cultural y sus responsabilidades. Cuando una persona no tiene la capacidad de enfrentar estas demandas de manera adecuada, se considera que está en un estado de enfermedad. Este concepto de salud incluye términos como enfermedad, dolencia y malestar. La capacidad de una persona para mantenerse saludable está determinada por factores biológicos innatos, así como por otros adquiridos a lo largo de su vida, y la proporción de ambos puede variar a lo largo del tiempo. Esta perspectiva permite una evaluación más precisa de la salud, permitiendo clasificar a las personas como sanas o enfermas y reconociendo que el propio individuo tiene una parte de responsabilidad en su estado de salud. En este sentido, los enfoques terapéuticos deben centrarse en mejorar tanto los potenciales biológicos como los adquiridos, así como en adaptar las capacidades del individuo a las demandas de la vida.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En particular, la artritis reumatoide, a pesar de su alta prevalencia y del significativo impacto que tiene a nivel mundial, sigue siendo un área relativamente poco explorada dentro del campo de la podología. Este estudio se propone abordar las incertidumbres que rodean esta enfermedad mediante un enfoque multidisciplinario que permita una mejor comprensión de su patogénesis y, de esta manera, contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas que puedan mejorar la calidad de vida de quienes la padecen (2).

1.1 ANATOMÍA MUSCULOESQUELÉTICA

Debido a que la artritis reumatoide (AR) impacta el sistema musculoesquelético, especialmente en las articulaciones, se analizarán las diferentes estructuras que pueden resultar afectadas.

HUESO

El sistema esquelético está compuesto por 213 huesos que experimentan un constante proceso de remodelación. Esta transformación es esencial para adaptarse a cambios biomecánicos, eliminar hueso deteriorado y reparar daños microscópicos, asegurando la integridad y resistencia ósea (3–5). En el esqueleto, se pueden distinguir dos tipos principales de hueso: el cortical, que constituye el 80% y es denso y sólido, y el trabecular, que forma el 20% restante y tiene una estructura en forma de panal, compuesta por varillas trabeculares. La proporción de estos tipos de hueso varía según la ubicación en el cuerpo (3,5,6). En el hueso cortical, se identifican dos zonas: la superficie perióstica externa, donde la formación ósea prevalece sobre la resorción, y la superficie endóstica interna, donde la resorción es mayor que la formación ósea (5).

Los huesos que constituyen las articulaciones sinoviales, a diferencia de los que pertenecen a otros tipos de articulaciones, poseen un cartílago articular compuesto por tejido conectivo hialino. Este cartílago permite una superficie efectiva que facilita el movimiento y minimiza el desgaste de las superficies articulares. Asimismo, estas articulaciones están cubiertas por una capa de tejido conectivo fibroso llamada periostio, excepto en las áreas con cartílago articular, las cuales están irrigadas por vasos sanguíneos y contienen fibras nerviosas (3–8).

El hueso es un tipo de tejido conectivo en constante renovación que puede regenerarse y destruirse en un equilibrio constante. Este proceso incluye la mineralización, que le confiere sus propiedades mecánicas (5,9). La composición general del hueso incluye aproximadamente un 2% de células, un 68% de minerales y un 30% de materia orgánica. A pesar de representar un pequeño porcentaje del tejido, las células desempeñan un papel crucial en el equilibrio entre la formación y la destrucción (3,9). Entre estas células se encuentran los osteoblastos, responsables de la formación ósea, los osteoclastos, encargados de la destrucción del hueso, y los osteocitos, que son células diferenciadas del linaje osteoblástico y que permanecen rodeadas de matriz ósea mineralizada. En un año, estas células llevan a cabo un proceso de remodelación que afecta al 2-3% del hueso total (3,9,10).

ARTICULACIONES SINOVIALES

Las articulaciones sinoviales, también llamadas diartrosis, son las más complejas y, a la vez, unas de las más comunes en el sistema musculoesquelético. Se caracterizan por tener un espacio articular entre los huesos que las componen, cartílago hialino especializado que cubre las superficies articulares, y una membrana que envuelve y retiene el líquido sinovial (4,8,10-12). Estas articulaciones incluyen diversas estructuras clave, como la cápsula articular, la cavidad sinovial, el líquido sinovial y el cartílago articular (Figura 1) (11-14).

La cápsula articular es fundamental para el correcto funcionamiento de las articulaciones sinoviales, ya que sella el espacio articular y proporciona estabilidad (4-7,10,11). Esta cápsula se fija al hueso periarticular, y el periostio es su extensión anatómica, aunque ambas son estructuras con distintas funciones, características y naturaleza (5,8,11). La cápsula articular consta de dos capas: una membrana fibrosa externa, que aísla la articulación, proporcionando estabilidad y flexibilidad, aumentando la resistencia a la tracción, anclándose a los tendones y extendiéndose para formar ligamentos capsulares; y una membrana sinovial interna, dividida en dos subunidades: la íntima sinovial, encargada de la secreción y reabsorción del líquido sinovial, y la subintimal, que contiene vasos sanguíneos y nervios. Los sinoviocitos, células de la membrana sinovial, se clasifican en dos tipos: los de tipo A, que eliminan desechos y presentan antígenos, y los de tipo B, que producen líquido sinovial y proteínas como colágeno y fibronectina (Figura 2). Todas estas

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

estructuras son esenciales para la función y estabilidad de las articulaciones sinoviales (7,10,11).

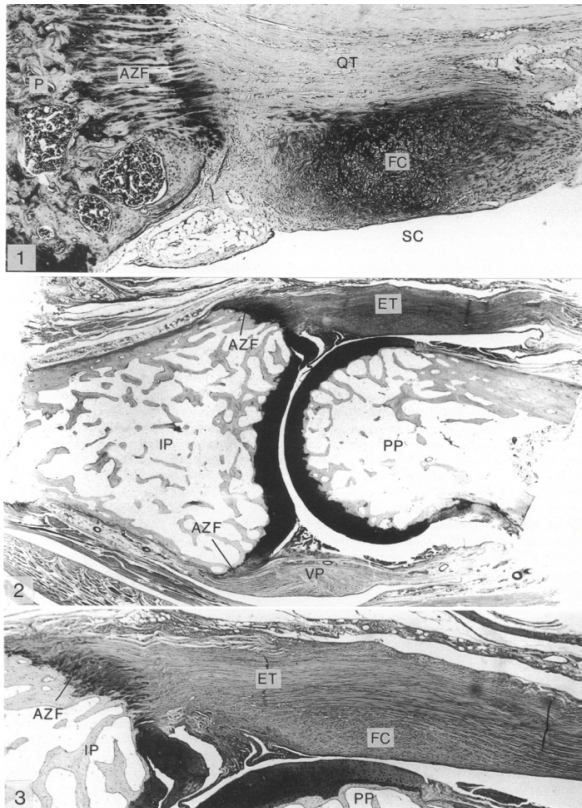


Fig. 1 Fibrocartilago asociado al tendón del cuádriceps (QT) en la zona de inserción (AZF) y cápsula comprimida adyacente a la cavidad sinovial (SC) (11).

ID de licencia: 1532008-1 ISSN: 0021-8782.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

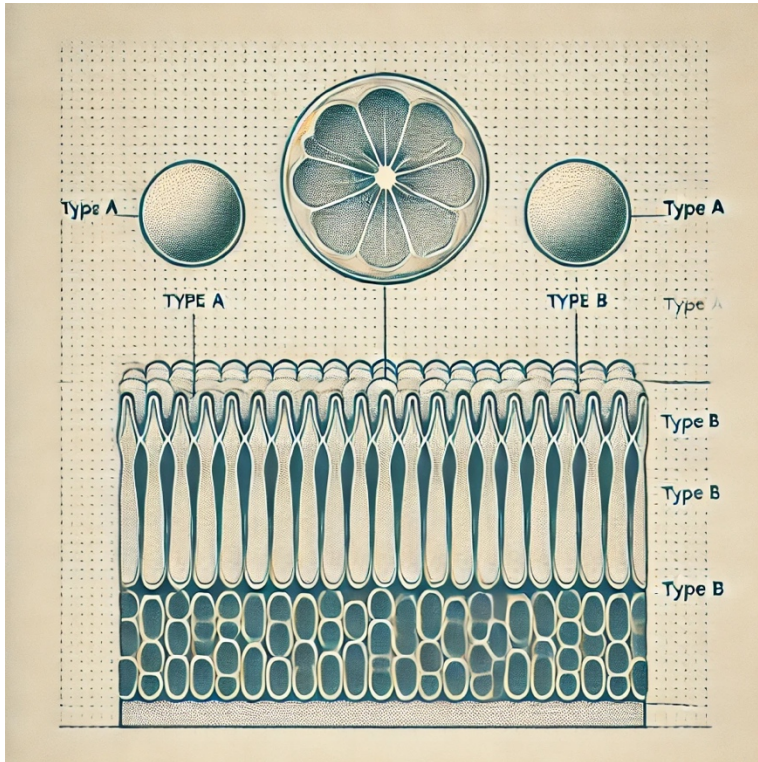


Fig. 2 Sinoviocitos tipo A en la capa superficial y tipo B en la profundidad de la íntima sinovial (13).

Imagen propia, obtenida mediante IA.

La cavidad sinovial es el espacio ubicado entre los huesos de la articulación, revestido por la cápsula articular y limitado por las superficies articulares. Esta cavidad contiene tanto líquido sinovial como cartílago articular (5,10,12).

El líquido sinovial, que llena la cavidad articular, tiene funciones esenciales como hidratar, lubricar y facilitar la difusión de nutrientes al cartílago (4,8,10,12). Es producido por las células tipo B en la membrana sinovial y a través de la filtración de sustancias desde los capilares. Este fluido es claro y viscoso, característica que se debe a la presencia de mucoproteínas, en particular al hilonato, que constituye el componente principal de su composición (8,12,13).

El cartílago hialino articular, una estructura especializada en las articulaciones sinoviales, es un tejido conectivo que carece de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, lo cual limita su capacidad regenerativa. Su función principal es proporcionar una superficie lisa y lubricada para reducir la fricción y soportar la compresión. Este tejido, que tiene un grosor

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

de entre 2 a 4 mm, está compuesto por colágeno tipo II, IX y XI, proteoglicanos y ácido hialurónico. Además, contiene células especializadas llamadas condrocitos, las cuales son responsables de mantener el equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz. Sin embargo, debido a la limitada vascularización y la escasa provisión de nutrientes en la cavidad articular, la proliferación de condrocitos es restringida, lo que también impide la invasión de células externas en condiciones normales (5,8,10,14).

1.2 ENFERMEDADES AUTOINMUNES, ARTRITIS REUMATOIDE

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmunitaria que ataca moléculas propias (autoantígenos) de las células o tejidos del propio organismo. Los síntomas dependen directamente del tipo de tejido, células y estructuras anatómicas afectadas. No todas las respuestas autoinmunes se consideran una enfermedad a menos que presenten una sintomatología clínica evidente (15,16).

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmunitaria que ataca moléculas propias (autoantígenos) de las células o tejidos del propio organismo. Los síntomas dependen directamente del tipo de tejido, células y estructuras anatómicas afectadas. No todas las respuestas autoinmunes se consideran una enfermedad a menos que presenten una sintomatología clínica evidente (2,17–23). Además de las manifestaciones articulares en extremidades superiores e inferiores, la AR puede ocasionar un deterioro general que incrementa progresivamente la discapacidad, reduce la calidad de vida, genera fatiga e incapacidad funcional, y puede conducir a una mortalidad prematura (24).

Es una enfermedad de gran relevancia y ampliamente investigada en el ámbito de las patologías autoinmunes. Aunque las articulaciones sinoviales son las más afectadas, cualquier articulación puede verse comprometida, con raras excepciones como las interfalángicas distales, las lumbares y las sacroilíacas, que son más típicas de otras patologías como la espondilitis o la artritis psoriásica (25).

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, incluyendo presentaciones atípicas que no se corresponden con los síntomas comunes. En fases avanzadas, la AR puede afectar otros tejidos y órganos, presentando complicaciones como nódulos reumatoides, vasculitis,

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

pericarditis, pleuritis, neuropatía asociada a vasculitis, glomerulonefritis, episcleritis y escleritis, queratoconjuntivitis, amiloidosis secundaria, anemia y aterosclerosis acelerada, entre otros. Sin embargo, estas manifestaciones extraarticulares no están presentes en todos los casos, y aproximadamente el 40% de los pacientes puede desarrollar algunos de estos síntomas (17,19,22,25,26).

Para diagnosticar la AR con precisión, es necesaria una evaluación clínica exhaustiva, que incluya la revisión de antecedentes médicos, el examen físico de articulaciones dolorosas, inflamadas o hinchadas, y pruebas radiológicas que confirmen el estado articular. Además, se requieren estudios bioquímicos y análisis de laboratorio como la medición del factor reumatoide (FR), anticuerpos anti-peptídicos cíclicos citrulinados (ACPA), proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) (22).

El ACR (American College of Rheumatology) y la EULAR (European League Against Rheumatism) han establecido una clasificación de la AR en seis fases, tres preclínicas y tres clínicas (Figura 3) (20,27,28).

- Fases preclínicas:

Fase A: Predisposición genética con la identificación de genes asociados a la AR

Fase B: Activación del sistema inmune o exposición a factores de riesgo relacionados con la AR

Fase C: Detección de una respuesta autoinmune vinculada a la AR sin manifestaciones clínicas

- Fases clínicas:

Fase D: Aparición de síntomas, aunque no directamente atribuibles a la AR

Fase E: Diagnóstico de artritis indiferenciada, sin suficiente evidencia para confirmar AR

Fase F: Confirmación diagnóstica de AR (20,27,28)

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

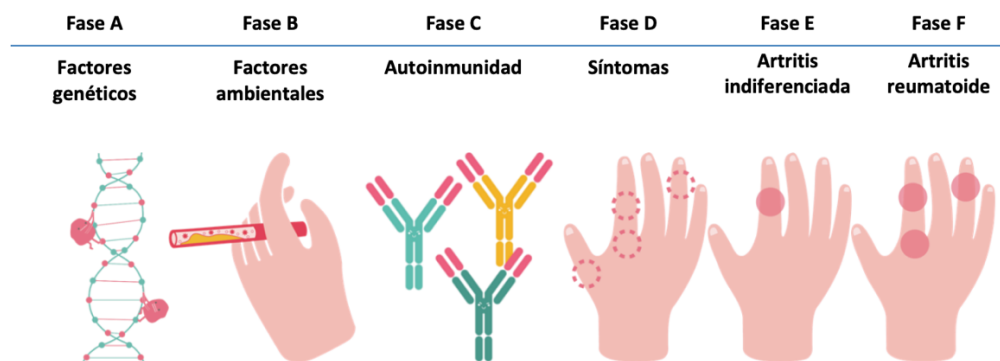


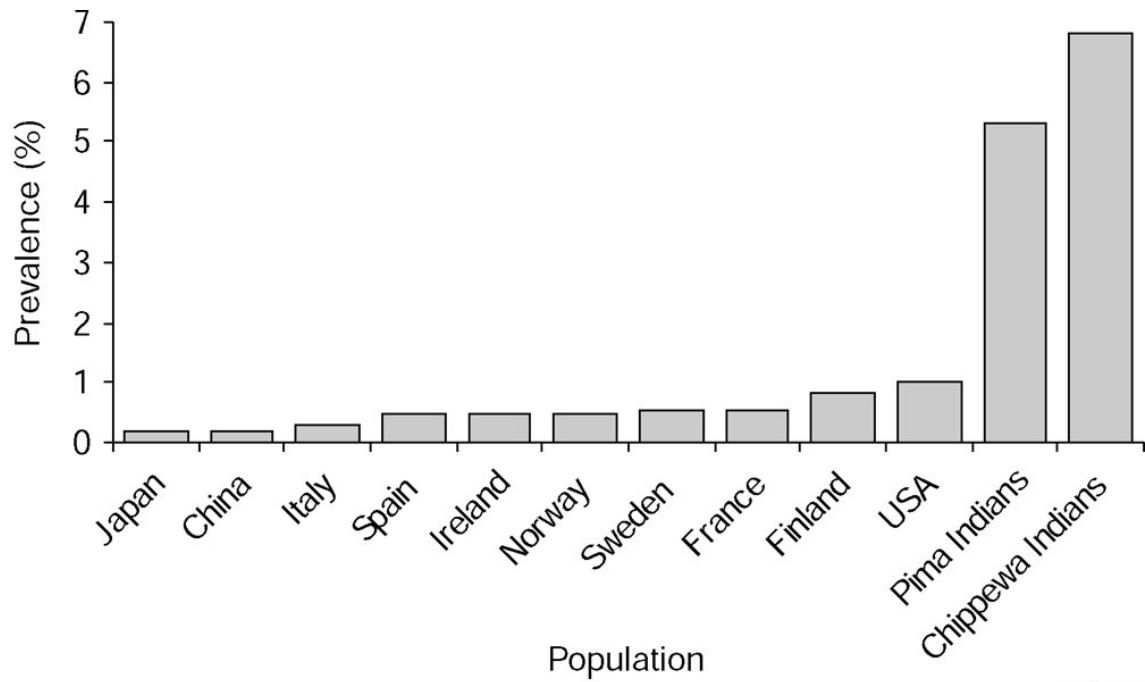
Fig. 3 Explicación gráfica de las diferentes fases que se identifican en la artritis reumatoide. (27).

Imagen tomada y autorizada por el grupo de trabajo de la GUIPCAR, Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad con una prevalencia entre 0,5 y 1% con una relación 3/1 en mujeres respecto a hombres, se ha demostrado su componente genético al encontrarse un aumento entre tres a cinco veces mayor de riesgo en familiares de pacientes con AR diagnosticada y se han identificado grupos poblacionales con características genéticas que aumentan su incidencia en torno al 6%. Se estima que la incidencia anual es de 165 casos por cada 100.000 personas en los países del sur de Europa, mientras que en los países del norte asciende a 290 casos (Figura 4). Existe un pico en la incidencia entre mujeres de 50 a 60 años. En España, la incidencia actual es de aproximadamente 135 casos por cada 100.000 mujeres y 47 por cada 100.000 hombres, según datos de 2016 (Figura 5). En los últimos 30 años, se ha observado una disminución en la incidencia de la enfermedad (Figura 5) (17,18,25,29,30).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?



Arthritis Research

Fig. 4 Prevalencias de la enfermedad en diferentes países y poblaciones. Gráfica extraída de (31).

LICENCIA: 5875850758585.

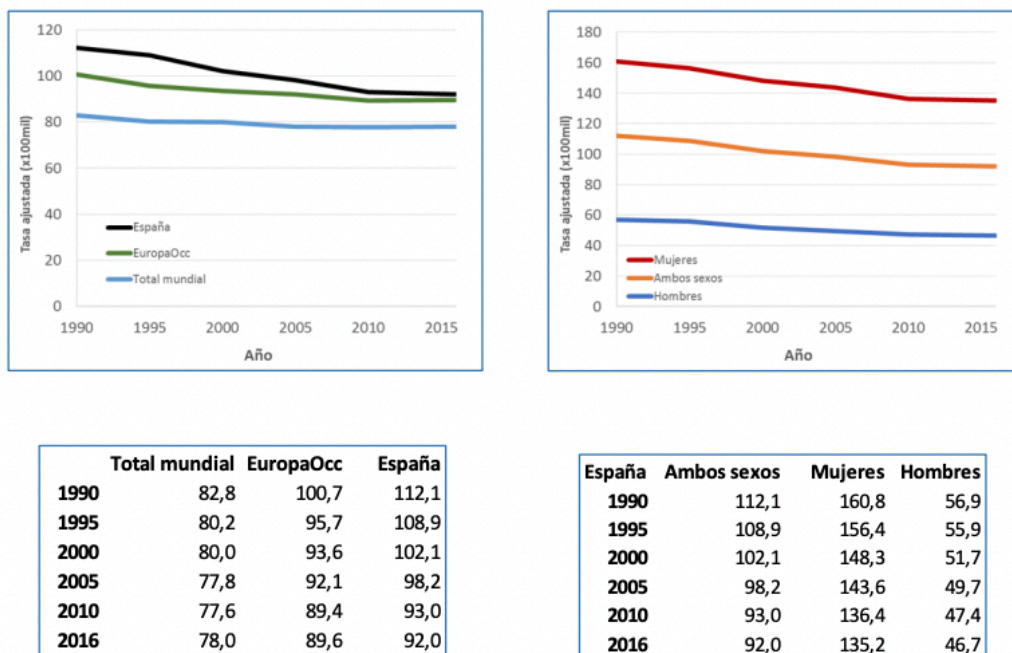


Fig. 5 Casos de AR diagnosticados en España, Europa y el resto del mundo. Comparativa de casos entre mujeres y hombres (27).

Imagen tomada y autorizada por el grupo de trabajo de la GUIPCAR, Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

A nivel del pie se establece una prevalencia aproximada al 90% de los pacientes diagnosticados con AR, estos pacientes refieren dolor a nivel del pie en algún momento de su proceso de la enfermedad. Las articulaciones afectadas más referenciadas son articulaciones sinoviales de pequeño tamaño, en el caso del pie, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales. Estas articulaciones con la evolución de la enfermedad provocan deformación estructural, se han descrito las siguientes en el pie: subluxación dorsal de la articulación metatarsofalángica en radios menores, hallux abductus valgus, metatarsus primus varus, hallux rigidus, retropié en valgo, pie plano, y extensión del antepié, a su vez conllevan trofismos a nivel dérmico produciendo hiperqueratosis por aumento de presión local llegando incluso a úlceras por presión (31–35).

En 1956, Vainio et al. informó sobre la prevalencia de la artritis reumatoide (AR) en el pie, encontrando que el 16% de los pacientes presentaba síntomas clínicos en el pie y el tobillo, con una prevalencia del 91% en mujeres y del 85% en hombres (36). En el antepié, el 59% de las mujeres y el 42% de los hombres presentaban síntomas. Más adelante, en 1973, Minaker et al. observaron que el 86% de los pacientes tenía sintomatología clínica en el pie y que el 92% mostraba alteraciones radiológicas (37). En 1977, Kirkup et al. indicaron que el 59% de los pacientes presentaba hallux abductus valgus (HAV), el 28% hallux rígido, y el 13% otras deformaciones, no siempre simétricas (38). Posteriormente, Grondal et al. en 2008, en un estudio con 1000 pacientes con AR, encontraron que el 45% experimentaba dolor en el antepié y el 17% en el retropié. A nivel clínico, el 86% de los pacientes mostró problemas en el antepié y el 52% en el retropié (39)

En años recientes, Yano et al. (2018) examinaron una muestra de 5479 pacientes con AR, de los cuales el 71.3% presentaba dolor o alteraciones en el pie al inicio de la enfermedad, y el 28.7% en el tobillo. Entre los que no tenían síntomas iniciales en el pie, el 37.3% presentó posteriormente alguna alteración en esta región (40). En un estudio transversal de Sung W.L. et al. en 2019, se halló que el 29.2% de los pacientes presentaba alteraciones en el pie o tobillo, con un 71.4% reportando dolor en el tobillo, el 59.5% inflamación en esta zona, y una mayor prevalencia de dolor en el antepié que en el retropié (41).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En cuanto a la mortalidad, se ha mantenido estable en pacientes con AR, sin grandes variaciones en las tasas de mortalidad relacionadas con la enfermedad. No obstante, la brecha en la esperanza de vida entre los pacientes con AR y la población general ha aumentado. Aproximadamente el 50% de los pacientes con AR ven reducida su esperanza de vida entre 3 y 10 años en comparación con la población general (41–44).

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con AR, con un aumento del riesgo de mortalidad de entre el 50% y el 60%, sin mejoras significativas a lo largo del tiempo. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y la introducción de nuevos tratamientos, no se ha observado una reducción notable en la tasa de mortalidad (30,42,45). Aunque ha habido progresos en la gestión de la enfermedad, aún es pronto para saber si estos avances reducirán la mortalidad a largo plazo. Además de las complicaciones cardiovasculares, se asocian otras condiciones médicas, como problemas respiratorios, cánceres malignos y trastornos gastrointestinales, que aumentan la comorbilidad y mortalidad. La introducción de tratamientos biológicos ha incrementado la incidencia de infecciones graves, lo que también ha contribuido a la mortalidad en estos pacientes (41,43,44).

1.4 CAUSAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Desde hace unos años, la investigación sobre la AR ha experimentado avances significativos, desentrañando mecanismos y procesos que desencadenan la inflamación. Similar a otras enfermedades, la AR está vinculada a una serie de factores que aumentan la susceptibilidad a su desarrollo y que deben estar presentes (19,21,45,46).

En relación con la etiopatogenia de la AR, los factores más recientes considerados son los siguientes (17,19):

- Genética: Se han identificado diversos genes implicados en el desarrollo de la enfermedad.
- Factores infecciosos del entorno: Los microorganismos que, al activar el sistema inmunitario, producen indicadores similares a los encontrados en la artritis reumatoide.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

- Factores no infecciosos del ambiente: Comprenden variables como género, edad, hormonas y hábitos de vida, como el consumo de tabaco y la alimentación.

La AR se caracteriza como una enfermedad multifactorial. A menudo, tiene un inicio insidioso, aunque la reacción autoinmune puede ser desencadenada por la combinación de factores ambientales, estilo de vida, la genética y agentes infecciosos (18).

Factor genético:

La tendencia hereditaria tiene una influencia importante en el desarrollo de la AR. Se ha notado una mayor frecuencia de la enfermedad en familias, indicando una heredabilidad de la AR que oscila entre el 40% y el 50%. Esta tendencia es más marcada en la AR seropositiva en comparación con la seronegativa (48). Se estima que la heredabilidad es del 60% en casos de AR seropositiva y del 20% en la seronegativa (49). Cabe mencionar que esta heredabilidad no se ve afectada por el sexo, aunque hay pruebas que sugieren una mayor tendencia hereditaria en la AR seropositiva en comparación con la seronegativa (41).

Se ha observado que la epidemiología de la AR sugiere la influencia tanto de factores genéticos como ambientales (31,50). El término "ambiental" engloba aquellos elementos externos al individuo, como la dieta, la terapia hormonal, el tabaquismo o las infecciones (51-54).

Factores ambientales infecciosos:

Cuando nos referimos al término "factor ambiental infeccioso", hablamos de agentes infecciosos que posiblemente puedan llevar a una enfermedad. En este contexto, se han identificado microorganismos vinculados a la AR (49,55).

Se ha considerado como evidencia indirecta que la exposición a ciertos agentes infecciosos podría desencadenar la aparición de la artritis reumatoide (AR). Los datos epidemiológicos actuales indican una disminución en la incidencia de esta enfermedad. Algunos estudios incluso reportan una reducción de hasta la mitad en los últimos 30 años en una población genéticamente estable. Para explicar esta notable disminución en los casos, se ha sugerido una posible relación con un factor infeccioso (49).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Diversos agentes infecciosos han sido relacionados con la AR, como las bacterias *Porphyromonas gingivalis*, *Proteus mirabilis*, el virus Epstein-Barr, *Mycoplasma*, citomegalovirus y *Escherichia coli*. También se contempla el impacto del microbioma intestinal, en especial *Escherichia coli*, y su capacidad para influir en la epigenética, lo que podría desencadenar una pérdida de tolerancia inmunológica (18,56). Una forma de interpretar estas teorías es a través de la similitud molecular entre ciertos microorganismos y los marcadores de membrana de las estructuras afectadas por el sistema inmunológico del huésped (55,57).

Factores ambientales no infecciosos:

Los factores de riesgo ambientales no infecciosos abarcan todos aquellos que han sido descritos como posibles desencadenantes de la AR (58).

Las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar AR en comparación con los hombres, con una proporción que oscila entre 2:1 y 3:1 (44). Se ha sugerido que esta mayor prevalencia en mujeres está relacionada con la influencia hormonal, en particular del estrógeno, que potencia la respuesta del sistema inmunológico (18). En términos generales, los niveles de hormonas sexuales masculinas, como la testosterona, tienden a ser más bajos en hombres que padecen AR (29).

A pesar de que la AR puede manifestarse a cualquier edad, se ha observado que su incidencia aumenta con el envejecimiento, superando el 2% en mujeres mayores de 65 años. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en personas de entre 30 y 50 años (22,50).

La alimentación ha ganado importancia como un posible factor de riesgo en la aparición de la AR. Se ha notado que la dieta mediterránea puede tener efectos positivos al reducir el dolor y mejorar la función física en personas con AR, aunque no hay pruebas concluyentes que respalden su capacidad para prevenir la enfermedad (55). Al contrario, las dietas ricas en cafeína, pobres en antioxidantes y con alto contenido de carne roja podrían aumentar el riesgo. A pesar de que la AR y la enfermedad celíaca son condiciones separadas, comparten numerosos aspectos inflamatorios y se ha notado una tendencia a responder positivamente

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

a una dieta sin gluten. Por lo tanto, se podría considerar una dieta sin gluten como una opción recomendada (59).

Fumar cigarrillos o la exposición pasiva al humo del cigarrillo son factores de riesgo directos para la AR. Los hombres tienen casi tres veces más probabilidades de desarrollar AR sin ser fumadores. Además, dentro de la población de personas con AR, hay un mayor porcentaje de fumadores en comparación con la población general (60,61).

1.5 HISTOPATOLOGÍA ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Mecanismos patogénicos.

Para entender las lesiones características que ocurren en la artritis reumatoide a nivel articular, es fundamental analizar los cambios que se desarrollan y comprender el papel de las diferentes células involucradas en este proceso. En cuanto a sus mecanismos patogénicos, es posible distinguir tres fases (45,50).

En primer lugar, ocurre una inflamación en las zonas sinoviales y perisinoviales, caracterizada por el engrosamiento de la membrana sinovial y la aparición de vellosidades hipertróficas, acompañadas por la infiltración de células del sistema inmunológico.

La continuidad de esta inflamación provoca la formación de tejido de granulación que crece sobre la superficie articular, con vasos sanguíneos que afectan tanto el cartílago como la membrana sinovial. Este proceso puede dañar estructuras adyacentes como la cápsula articular, los tendones, los ligamentos y el hueso.

En la fase final, se observa la formación de fibrosis y anquilosis en la articulación, lo que genera deformidades y pérdida de movilidad. El tejido de granulación se convierte en tejido fibroso, alterando la congruencia articular y favoreciendo las deformidades. La destrucción del cartílago y del hueso articular, junto con el incremento de la fibrosis, disminuye el espacio articular, causando inmovilización o anquilosis de la articulación (45,50)

Sinovitis a nivel articular:

La sinovitis es una de las manifestaciones clínicas características de la artritis reumatoide (AR). Se puede detectar a través de una evaluación física sencilla, proporcionando

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

información clave sobre el avance de la enfermedad. Para realizar una valoración precisa, es fundamental tener en cuenta ciertos signos, como el aumento local de temperatura, enrojecimiento, sensibilidad al tacto y la disminución en el rango de movimiento de la articulación afectada (50).

En las articulaciones afectadas por AR, la membrana sinovial normal, que suele tener un revestimiento íntimo compuesto por una o dos capas de sinoviocitos, experimenta un agrandamiento. Esto incluye una hiperplasia en el revestimiento íntimo y la formación de pliegues notables. Este proceso conduce a un incremento en el número de células mesenquimales, las cuales adquieren funciones de macrófagos y fibroblastos. A diferencia de otras patologías inflamatorias de las articulaciones, en la AR no se aprecia un aumento considerable del volumen del líquido sinovial (45,55).

Pannus:

Cuando se establece la inflamación sinovial en la artritis reumatoide (AR), se genera un ambiente adecuado para el desarrollo del pannus, que resulta en la destrucción del cartílago y la erosión ósea. En esta fase, cobra gran importancia el inicio temprano del tratamiento, tal como lo recomiendan la EULAR y el ACR (62,63). El término "pannus" describe la respuesta inmune en el tejido conjuntivo, siendo un elemento clave para entender la degeneración de la enfermedad y la producción de anticuerpos específicos. Este proceso se caracteriza por cuatro aspectos principales:

- Tejido conjuntivo con alta vascularización.
- Proliferación de células sinoviales y fibroblastos (formación de tejido de granulación en la membrana sinovial).
- Infiltración de macrófagos y linfocitos.
- Migración de neutrófilos al tejido sinovial.

La sinovitis crea las condiciones ideales para que se produzcan daños en las estructuras articulares, ya que altera las funciones de la membrana sinovial, permitiendo la invasión celular en el espacio articular. Esto ocasiona la ruptura de la matriz de colágeno y proteoglicanos (55,63).

Destrucción cartilago hialino articular:

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

El cartílago tiene una capacidad regenerativa limitada, y la inflamación en la articulación induce la apoptosis de los condrocitos. Los fibroblastos proliferan e invaden el colágeno, mientras que los osteoclastos migran desde el hueso hacia el espacio articular, iniciando el proceso de destrucción ósea. Estos tres eventos culminan en la formación del pannus, la erosión ósea en la articulación y la destrucción del cartílago (45,55,64).

La degradación del cartílago hialino articular se produce principalmente en la interfaz entre el cartílago y el pannus, donde se ha identificado la presencia de fibroblastos y macrófagos sinoviales, con capacidad para descomponer la matriz proteica del cartílago hialino (63,65).

Erosión ósea a nivel articular

Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan erosión ósea durante el primer año del desarrollo de la AR. Radiológicamente, este fenómeno se define como la ruptura de la capa cortical del hueso y la pérdida de densidad en el hueso trabecular cercano a la articulación, lo cual puede observarse mediante radiografías convencionales. Aunque la erosión ósea no es exclusiva de la AR y también se encuentra en otras formas de artritis, como la gota, la artritis psoriásica y las espondiloartritis, las características específicas de la erosión en la AR, como su distribución articular, simetría, tipos de articulaciones afectadas, localización y la ausencia de regeneración ósea, ofrecen información clínica valiosa sobre la gravedad del proceso, el impacto del tratamiento y el pronóstico del paciente (62).

La erosión ósea articular implica tanto osteólisis (destrucción del tejido óseo) como resorción ósea localizada. Este proceso resulta de un desequilibrio entre los osteoblastos (células responsables de la formación ósea) y los osteoclastos (células encargadas de la destrucción ósea), siendo estos últimos los que aumentan su actividad de manera significativa (55,66,67). Además de su función en la destrucción ósea, los osteoclastos también participan en la resorción ósea al adherirse a la superficie del hueso y crear un ambiente ácido que degrada el tejido óseo calcificado (Figura 6) (46,55).

En el contexto de la artritis reumatoide (AR), se ha observado que los canales óseos que atraviesan el hueso cortical experimentan un ensanchamiento como resultado de la

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

osteólisis, proceso llevado a cabo por osteoclastos activados. Este agrandamiento permite que, cuando la capa cortical del hueso se rompe, el líquido sinovial y su contenido entren en contacto con la médula ósea. Este contacto conduce al desarrollo de una osteítis, es decir, inflamación del tejido óseo, detectable mediante resonancias magnéticas. Si bien no se ha determinado con precisión si esta lesión precede, acompaña o sigue a la erosión ósea, este fenómeno refleja la complejidad inherente del proceso inflamatorio y destructivo en la AR (55,62).

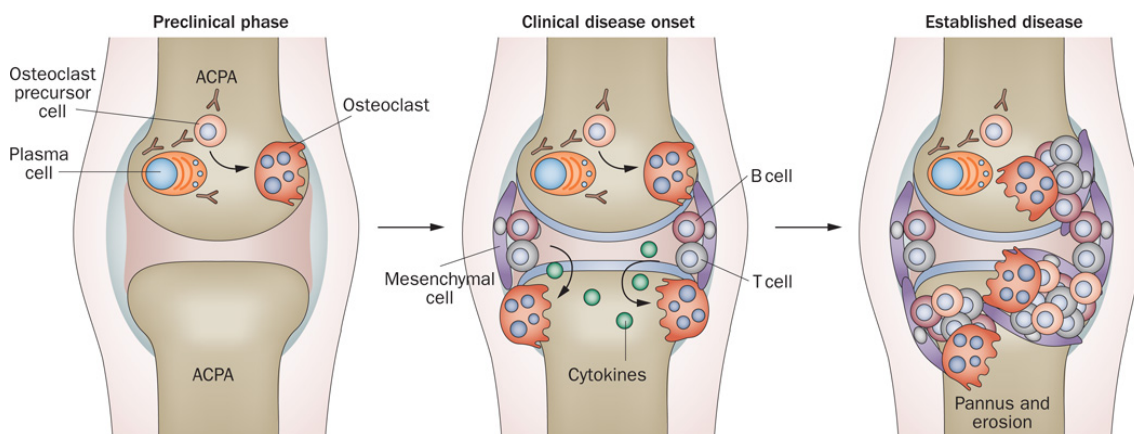


Fig. 6 Esquemización de la erosión ósea en la artritis reumatoide (9).

LICENCIA: 5875860841689.

1.6 CLÍNICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad autoinmune común que afecta las articulaciones, causando daño progresivo en las articulaciones revestidas de membrana sinovial y diversas manifestaciones fuera de las articulaciones (17). Esta condición conlleva una inflamación crónica que resulta en dolor a corto plazo, hinchazón y destrucción articular a largo plazo. El daño constante y no reversible en las articulaciones lleva a la pérdida de espacio articular y deformidades, lo que, junto con la progresión de la enfermedad, conduce a una disminución en la función del sistema locomotor (22,25). Además de afectar diversos tejidos y estructuras del sistema musculoesquelético, como tendones, ligamentos y fascias, también afecta órganos fuera del sistema musculoesquelético. A pesar de que no son las manifestaciones clínicas más frecuentes, su relevancia médica es considerable, ya que afectan a cerca del 40% de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR). Se ha identificado una mayor prevalencia de estas manifestaciones en personas con una enfermedad avanzada, lo cual

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

está estrechamente vinculado con una mayor tasa de mortalidad. Es importante subrayar que estas manifestaciones son graves y, por lo tanto, los pacientes que las presentan requieren un seguimiento clínico más exhaustivo (25,68,69).

Entre los signos clínicos más distintivos de la AR se encuentra la sinovitis. Esta puede ser evaluada a través de una simple observación visual acompañada de un examen físico. Dicha evaluación ofrece información valiosa sobre el progreso de la enfermedad, basándose en indicadores como calor y enrojecimiento en la zona afectada, sensibilidad al tacto y limitación en la movilidad articular (50).

Aunque las presentaciones clínicas de la AR pueden variar, la hinchazón simétrica en las articulaciones pequeñas es un síntoma común. La AR afecta principalmente las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas, interfalángicas proximales y de la muñeca (51). En las etapas iniciales de la enfermedad, se observa daño óseo en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies en las radiografías de los pacientes, mientras que el daño en las articulaciones grandes, como rodillas, caderas, hombros, tobillos y codos, generalmente ocurre más tarde en la progresión de la enfermedad (52,53). Aunque las articulaciones grandes no suelen ser monitoreadas rutinariamente para evaluar el progreso del daño en la AR, existe una correlación entre el daño en las articulaciones grandes y el daño en las articulaciones pequeñas. Por lo tanto, es suficiente monitorear el daño en las articulaciones pequeñas para orientar las decisiones de tratamiento y prevenir la discapacidad y el deterioro en las articulaciones grandes (54).

La erosión ósea se presenta en aproximadamente el 80% de los pacientes durante el primer año tras el inicio de la artritis reumatoide (AR) (55). Aunque no es exclusiva de la AR y también aparece en otras formas de artritis, la erosión ósea en esta enfermedad posee ciertas características específicas que permiten obtener valiosa información clínica acerca de la gravedad de la afección, la eficacia de los tratamientos y el pronóstico del paciente. Entre estas características se incluyen la distribución de las articulaciones afectadas, la simetría, el tipo y localización de las articulaciones involucradas, además de la falta de regeneración ósea (62).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En cuanto a los tendones, la tenosinovitis que afecta tanto a los tendones flexores como extensores de los dedos puede ser uno de los primeros signos de AR. Este proceso puede desarrollarse de manera progresiva durante meses o de forma aguda, presentando hinchazón y restricción del movimiento. Con frecuencia, este síntoma va acompañado de neuropatías, como el síndrome del túnel tarsiano, debido a la compresión de nervios cercanos al tendón afectado. La tenosinovitis puede llevar a la rotura parcial o total del tendón, siendo el tibial posterior en el pie uno de los más frecuentemente dañados (25).

Además, pueden producirse afectaciones en la bursa, generando bursitis (inflamación de la bursa), o a nivel muscular, causando debilidad o atrofia muscular relacionada con la limitación del movimiento articular, la compresión de nervios motores, y el uso de corticoides, los cuales pueden generar efectos secundarios como miositis, necrosis focal y miopatía crónica, entre otros (25). A nivel dermatológico, se pueden desarrollar nódulos reumatoides, presentes en el 7% de los casos en etapas tempranas y en el 30% de los pacientes con mayor tiempo de evolución, afectando al 20% de los pacientes con AR. Su aparición en fases iniciales aumenta el riesgo de desarrollar manifestaciones graves. Cabe señalar que el metotrexato (MTX) puede inducir la aparición de nodulosis, lesiones que son similares e indistinguibles de los nódulos reumatoides (17,18,68,69).

La artritis reumatoide (AR) no solo provoca síntomas en las articulaciones, sino que también puede generar manifestaciones extraarticulares, afectando diversos sistemas del cuerpo, como los pulmones, los ojos, el corazón y el sistema nervioso, entre otros. Estas complicaciones pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad, independientemente de la edad o del tiempo transcurrido desde su aparición. Se ha observado una mayor prevalencia de estas manifestaciones en pacientes con una afectación más severa, lo que a su vez está estrechamente relacionado con un incremento en la mortalidad (25).

La inflamación en la AR puede tener impactos en el cerebro (provocando fatiga y reducción en la función cognitiva), el hígado, los pulmones, las glándulas exocrinas y los músculos. Sin embargo, es importante destacar que este fenómeno no es exclusivo de la AR y ocurre en otras condiciones médicas (55).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

El dolor representa uno de los síntomas más desafiantes y debilitantes para las personas con AR. Estos pacientes identifican el dolor como uno de los síntomas más prominentes, siendo la razón principal para buscar atención médica y su reducción es una prioridad clave (59). En la AR, el dolor puede ser el resultado de la inflamación en las articulaciones y puede agravarse debido a la sensibilización y el daño estructural. Este dolor puede ser crónico y persistir con el tiempo; puede variar en intensidad, ser localizado o generalizado y su progresión puede ser constante o intermitente. A menudo, está asociado con angustia psicológica y fatiga, y tiene múltiples dimensiones, incluyendo aspectos somáticos, emocionales y psicológicos (60,61). Siendo la ansiedad y la depresión problemas psicológicos comunes en los pacientes con AR (70).

El dolor crónico, la discapacidad funcional y la reducción en la calidad de vida relacionada con la salud que experimentan los pacientes con artritis reumatoide (AR) contribuyen significativamente a la alta prevalencia de depresión dentro de este grupo. Tanto la ansiedad como la depresión son más comunes en los pacientes con AR en comparación con la población general (70–72).

Por otra parte, la fatiga es una experiencia singular en los pacientes con AR y se diferencia del cansancio habitual. Esta fatiga es intensa, persistente y no se alivia con el descanso, lo que la hace difícil de manejar para los propios pacientes (73). Este síntoma tiene un impacto profundamente negativo en su capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas de autocuidado y afecta su desempeño en tareas socialmente importantes. La fatiga, tanto a nivel físico como mental, representa un desafío considerable (74), y puede incrementar el estrés interpersonal, afectando las relaciones familiares y sociales de los pacientes (75).

La rigidez matutina es otro síntoma frecuente en la AR, afectando entre el 40 y 50% de los pacientes, siendo un indicador clave de la actividad de la enfermedad (76). No obstante, ya no se considera un criterio en los Criterios de Clasificación de AR de 2010 del ACR/EULAR (77). Esta rigidez, que se manifiesta predominantemente por las mañanas alrededor de las articulaciones, puede durar una hora o más antes de aliviarse, y su duración está vinculada a la actividad de la enfermedad. Es fundamental que los pacientes aprendan a distinguir

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

entre la rigidez y el dolor, dado que ambas son señales subjetivas y requieren una interpretación precisa (25).

1.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide (AR) comienza con la consideración de todas las formas de poliartritis inflamatoria. Inicialmente, se clasifica como artritis indiferenciada hasta que se obtienen los resultados y se aplican los criterios del ACR y EULAR establecidos en 2010. Para facilitar el diagnóstico, se toman en cuenta signos y síntomas como la rigidez matutina, el dolor, la inflamación, la duración de los síntomas (más de seis semanas), antecedentes familiares, la simetría de los síntomas, el inicio en articulaciones pequeñas, el historial de tabaquismo, y resultados de pruebas serológicas y bioquímicas que incluyen niveles elevados de Factor Reumatoide (FR) y Anticuerpos Antipeptídicos Cíclicos Citrulinados (ACPA), así como los reactantes de fase aguda como la PCR y la VSG (Tabla 1) (50,78,79).

Es importante resaltar que el diagnóstico de la AR se basa principalmente en la evaluación clínica del paciente, ya que no existe una prueba específica que confirme el origen de la enfermedad con total certeza. Este diagnóstico se fundamenta en la afectación articular, los resultados serológicos (FR y ACPA), los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), y la duración de los síntomas (19,79,80). La ausencia de valores elevados de FR o ACPA en los análisis no descarta la posibilidad de AR, dado que estos marcadores no son exclusivos de esta enfermedad, pudiendo aparecer también en personas sanas o con otras afecciones inflamatorias (68,80). Un diagnóstico rápido y certero es crucial para detectar la AR en sus primeras etapas (81), ya que se ha demostrado que un tratamiento temprano puede reducir la inflamación y limitar el daño estructural. Existe una "ventana de oportunidad" para tratar eficazmente la AR en el primer año, lo que resalta la importancia de un diagnóstico precoz (82).

En 2010, el ACR y EULAR establecieron un umbral que permite diferenciar entre un diagnóstico probable y uno definitivo de AR, utilizando una escala de 0 a 100, con un punto medio en 65.7 dentro del rango de 60-70. Adaptando esta escala a un rango de 0 a 10, un paciente se considera diagnosticado con AR si la puntuación es de 6 o superior (Tabla 2).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Esta puntuación se obtiene sumando los valores de cada uno de los criterios definidos (21,28,79).

Tabla 1. Guía de práctica clínica. Criterios de diagnóstico de clasificación ACR/EULAR 2010

1	Rigidez matutina > 1 hora
2	Artritis de 3 o más áreas articulares simultáneamente
3	Artritis de las articulaciones de la mano
4	Artritis simétrica
5	Nódulos reumatoides
6	Serología con FR positivo
7	Alteraciones radiográficas típicas: afectación articular simétrica, osteopenia yuxtaarticular, pérdida de cartílago y erosiones óseas subcondrales
La sintomatología ha de ser mayor a 6 semanas. Para diagnosticar AR ha de cumplir al menos 4 de los criterios enumerados	

Tabla 2. Guía de práctica clínica. Criterios de diagnóstico de clasificación ACR/EULAR 2010

PARÁMETROS	PUNTUACIÓN
	AFECTACIÓN ARTICULAR
1 articulación grande	0
De 2 a 10 articulaciones grandes	1
De 1 a 3 articulaciones pequeñas	2
De 4 a 10 articulaciones pequeñas	3
>10 articulaciones (al menos 1 pequeña)	5
	SEROLOGIA
RF y ACPA negativo	0
RF o ACPA positivo bajo	2
RF o ACPA positivo alto	3
	REACTANTES DE FASE AGUDA
PCR y VSG normal	0
PCR y/o VSG anormal	1
	DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS
<6 semanas	0
>6 semanas	1

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En casos donde se presenta artritis inespecífica, particularmente en pacientes con una enfermedad de larga evolución que no presentan inflamación articular, pero que muestran otros signos clínicos típicos de la artritis reumatoide (AR) documentados en la historia clínica o con pruebas radiológicas que evidencian erosiones articulares, es posible confirmar el diagnóstico de AR (21,83).

Para evaluar la actividad de la enfermedad, se emplea el Índice de Actividad de la Enfermedad-28 (DAS28). Este índice está basado en la puntuación de las 28 articulaciones evaluadas durante la consulta. Considera el número de articulaciones sensibles al tacto (TJC), el número de articulaciones inflamadas (SJC), la evaluación global del paciente (en una escala de 0 a 10), la evaluación global del médico (también en una escala de 0 a 10), y los niveles de proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular (84).

Los médicos deben diferenciar la AR de otras etiologías. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la artritis psoriásica, la sarcoidosis, la artropatía por cristales y la espondiloartropatía. Esta diferenciación se puede hacer a través del examen físico, pruebas de imagen o análisis de sangre (85).

EULAR recomienda la aplicación de técnicas de imagen en el diagnóstico de la AR en caso de duda diagnóstica. Se pueden emplear la radiografía convencional (RC), la ecografía (US) o la resonancia magnética (RM) para asistir en el diagnóstico agudo de la AR. La utilización de estas imágenes permite prever la transición de una enfermedad inflamatoria no diferenciada a una AR clínica. Estas técnicas son fundamentales para una evaluación más precisa de la inflamación, ya que tienen la capacidad de detectar signos inflamatorios en las articulaciones (86).

Aunque la radiografía convencional (RC) ha sido considerada el estándar de oro para las imágenes de la AR, presenta limitaciones en cuanto a su sensibilidad para evaluar la actividad de la enfermedad. La RC permite visualizar el daño articular y la erosión, lo que facilita la evaluación de la progresión de la enfermedad y la efectividad de los tratamientos aplicados. Sin embargo, la RC no puede identificar las manifestaciones tempranas de la

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

enfermedad, como los cambios inflamatorios en los tejidos blandos o las primeras etapas de erosión ósea (87). En contraste, la ecografía y la resonancia magnética (RM) permiten una visualización más detallada y precisa de estos cambios, lo que las convierte en herramientas diagnósticas más eficaces en estos casos (81,88) La ecografía es una herramienta importante en la evaluación de lesiones inflamatorias y degenerativas en regiones de pie y tobillo, y su detección temprana podría contribuir a un mejor manejo terapéutico en estos pacientes (90,91).

1.8 MÉTODOS DE EVALUACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE

Además de reconocer la importancia de llevar a cabo un diagnóstico preciso, es esencial realizar una evaluación continua en el caso de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Esta evaluación es necesaria para adaptar el tratamiento de manera personalizada y detectar cualquier cambio a lo largo del tiempo. En términos de la progresión de la enfermedad, se han identificado tres procesos clínicos distintos (17,91,92):

1. Evolución progresiva: Este es el tipo más frecuente, en el que se observa un incremento gradual del número de articulaciones afectadas.
2. Evolución intermitente: En este caso, la enfermedad alterna entre períodos de remisión, que pueden ser parciales o totales, y fases donde el número de articulaciones afectadas aumenta paulatinamente.
3. Evolución remitente: Se caracterizan por remisiones prolongadas de la enfermedad.

Aparte de la diversidad de síntomas, los brotes impredecibles de exacerbación dificultan la identificación de un método eficiente de evaluación. Por lo tanto, resulta esencial tener en cuenta varios parámetros clínicos cuantificables (91).

Para evaluar los procesos inflamatorios en la artritis reumatoide (AR), se utilizan marcadores de laboratorio como la PCR y la VSG. Se ha demostrado que estos marcadores tienen una correlación directa con la actividad de la enfermedad y son sensibles a los cambios que se producen durante el tratamiento (91).

Elementos de evaluación clínica de la Artritis Reumatoide

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad compleja que afecta la calidad de vida del paciente, incluyendo la salud, la capacidad funcional y aumentando la ansiedad y la depresión, así como la morbilidad y la mortalidad. La evaluación de la AR es desafiante debido a su diversidad. A pesar de los esfuerzos por establecer criterios estándar, como el modelo ACR, ninguna medida única es completamente adecuada para evaluar a todos los pacientes (93–97).

Las escalas validadas y más utilizadas para medir la actividad de la enfermedad son DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) y PAS (Patient Activity Scale), siendo las más utilizadas en clínica e investigación las dos primeras. Además de recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, se utiliza la escala VAS (escala Visual Analógica) para la evaluación del dolor (92,98).

Otros métodos, como el SDAI, cuantifican la actividad de la enfermedad en subgrupos de pacientes, mientras que el CDAI ofrece una evaluación rápida y sencilla del paciente sin depender de valores analíticos. RAPID3, basado en la autoevaluación del paciente, proporciona resultados similares al DAS28, pero con una metodología más simple. En contraste, el método de evaluación PAS es una autoevaluación del paciente que, aunque sencilla, tiene una correlación limitada con DAS28 y menos fiables (Tabla 3) (91,92,99–102).

Escala VAS

La Escala VAS es una medida unidimensional de la intensidad del dolor, que ha sido ampliamente utilizada en diversas poblaciones adultas, incluidas aquellas con enfermedades reumáticas. Es una escala continua compuesta por una línea horizontal o vertical, generalmente de 10 cm de longitud, anclada por 2 descriptores verbales, uno para cada síntoma extremo. La escala Vas es una línea recta en la que un extremo significa ausencia de dolor (puntuación 0) y el otro extremo significa el peor dolor que se pueda imaginar (puntuación 10). Es autorellenable por el encuestado, se pide que coloque una línea perpendicular a la línea en el punto que representa la intensidad de su dolor. Para evitar la agrupación de puntajes en torno a un valor numérico preferido, no se recomiendan números

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

o descriptores verbales en puntos intermedios. Lo más común es que se solicite a los encuestados que informen la intensidad del dolor actual o la intensidad del dolor en las últimas 24 horas (103,104).

DAS28

En la AR, la actividad de la enfermedad no se puede medir en todos los pacientes individuales de acuerdo con una sola variable. El DAS28 se ha desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en la AR tanto en la práctica clínica diaria como en ensayos clínicos. El DAS28 es una medida continua de la actividad de la enfermedad de AR que combina información de articulaciones inflamadas, articulaciones sensibles, respuesta de fase aguda y salud general (105). Se basa en un recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles, con una puntuación que va de 0 a 9,4, y se puede utilizar para evaluar objetivamente la respuesta de un paciente al tratamiento. Se puede seleccionar un nivel absoluto de actividad de la enfermedad como un objetivo clínicamente significativo para la intervención terapéutica; con un valor <3.2 definido como el umbral para un estado de baja actividad de la enfermedad y <2.6 como el umbral para la remisión (106).

Tabla 3. Criterios de evaluación del estado de la enfermedad validados y aceptados por ACR y EULAR

Criterios de evaluación del estado de la enfermedad validados y aceptados por ACR y EULAR				
	Remisión	Baja actividad	Moderada actividad	Alta actividad
DAS28	<2.6	$>2.6-3.2$	$>3.2-5.1$	>5.1
SDAI	≤ 3.3	>3.3 a 11	>11 a 26	>26
CDAI	≤ 2.8	>2.8 a 10	$>10-22$	>22
RAPID-3	0 a 3	>3 a 6	>6 a 12	>12
PAS	0 a 0.25	>0.25 a 3.7	>3.7 a <8	≥ 8

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En una investigación llevada a cabo por Siddharta K.B. et al., se realizó un análisis comparativo entre varios índices de evaluación, incluyendo DAS28, CDAI, HAQ (Health Assessment Questionnaire) y RAPID3, en pacientes recién diagnosticados con artritis reumatoide temprana y sin tratamiento previo. Aunque encontraron correlaciones positivas entre los índices, no mostraron la misma sensibilidad (Tabla 4) (107).

Tabla 4. Porcentaje de pacientes agrupados según la sensibilidad del nivel de actividad de la enfermedad, evaluado mediante los índices utilizados en pacientes con diagnóstico de AR que no han recibido tratamiento

Nivel de actividad	DAS28	CDAI	HAQ	RAPID3
Alta	97%	93%	23%	88%
Moderada	3%	7%	60%	11%
Baja	0%	0%	17%	1%
Remisión	0%	0%	0%	0%

Elementos de evaluación general de discapacidad y calidad de vida

La artritis reumatoide (AR) puede generar complicaciones graves, sobre todo cuando tiene una presentación agresiva, el diagnóstico es tardío o el tratamiento no es adecuado, lo que puede derivar en discapacidad severa y una notable pérdida de calidad de vida. Los pacientes con AR suelen tener una calidad de vida inferior en comparación con otras enfermedades reumáticas, por lo que su evaluación no se limita solo a los parámetros clínicos o a la actividad de la enfermedad (27,108).

La discapacidad en AR se traduce en limitaciones físicas y dificultades para llevar a cabo actividades cotidianas debido al dolor y la rigidez en las articulaciones. La escala HAQ es la herramienta más usada para evaluar la discapacidad funcional. Entre los factores predictivos de discapacidad a largo plazo se incluyen la edad, el género, la actividad de la enfermedad y el daño articular (94,95,109,110).

La calidad de vida es un concepto amplio que abarca aspectos físicos, mentales y sociales, y se mide mediante encuestas de salud, como el SF36 y su versión reducida SF12, así como el cuestionario EuroQol (EQ-5D) (93,112).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Existen métodos genéricos y específicos de la enfermedad para evaluar la discapacidad y la calidad de vida. Los genéricos se utilizan para comparar entre distintas poblaciones, mientras que los específicos, más sensibles, permiten evaluar a personas con la misma enfermedad (104,111).

Un estudio a largo plazo realizado por Carpenter et al. mostró que, a pesar de que la actividad de la enfermedad mejora en los primeros 60 meses, la calidad de vida, la fatiga y el dolor no muestran cambios significativos (113).

Medica Outcomes Study Short Form 36 (SF36)

El cuestionario SF-36 es una herramienta de autoinforme que consta de 36 preguntas diseñadas para evaluar 8 aspectos vinculados con la salud y el bienestar funcional: el funcionamiento físico, las limitaciones en el desempeño por problemas físicos, el dolor corporal, la percepción general de la salud, la energía o vitalidad, la interacción social, las limitaciones en el desempeño debido a problemas emocionales y la salud mental. Estas áreas se agrupan en dos categorías: el SF36-PCS (relacionado con la salud física), que incluye aspectos como el funcionamiento físico, el rol físico, la salud general y la vitalidad, y el SF36-MCS (enfocado en la salud mental), que abarca la interacción social, el rol emocional y la salud mental. Aunque el SF-36 es ampliamente utilizado, tiene ciertas limitaciones, como la falta de evaluación de problemas relacionados con el sueño, la función cognitiva, la dinámica familiar y la función sexual. (114–116).

Para abordar la simplificación del tiempo de cumplimentación del SF-36, se desarrollaron versiones más breves como el SF-12 y el SF-8. El SF-12 evalúa los mismos ocho dominios que el SF-36 utilizando 12 ítems y permite puntuar la componente sumario física (PCS) y la mental (MCS). Aunque es más corto, mantiene la fiabilidad del SF-36 (112,117–121).

En investigaciones sobre AR, se hallaron diferencias significativas en discapacidad (evaluada con HAQ), calidad de vida (evaluada con SF-36 y EQ-5D) y nivel de actividad (evaluada con SDAI, CDAI y DAS28). Estos estudios revelaron una relación inversa entre calidad de vida, discapacidad, nivel de actividad y duración de la enfermedad. Se observaron

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

diferencias claras entre los estados de remisión y baja actividad, y se encontró una conexión entre el tiempo de evolución de la enfermedad y las secuelas adquiridas. En una revisión comparativa, se determinó que EQ-5D tiene excelente fiabilidad, mientras que SF-36 es más sensible en estudios sobre artritis reumatoide, siendo ambos cruciales para entender la calidad de vida y discapacidad en estos pacientes (122–125).

Health Assesment Questionnaire (HAQ)

El HAQ, publicado en 1980, fue diseñado para representar un modelo de evaluación de resultados orientado al paciente y ha sido importante en la AR, siendo la medida de función más utilizada en estudios de poliartritis inflamatoria. A menudo se utiliza como medida de resultado para evaluar el impacto de la enfermedad a lo largo del tiempo (94,126). Las 8 categorías funcionales evaluadas específicamente por el HAQ son vestirse y asearse, levantarse, alimentarse, caminar, cuidado personal, extensión, sujeción y actividades cotidianas. Para cada uno de estos dominios, los pacientes informan la cantidad de dificultad que han tenido para realizar 2 o 3 actividades específicas en la semana anterior. Las respuestas para cada pregunta pueden ser 4: sin ninguna dificultad (puntuación=0), con alguna dificultad (puntuación=1), con mucha dificultad (puntuación=2), e incapaz de hacer (puntuación=3). Un HAQ de 0 indica que no hay discapacidad funcional, mientras que un HAQ de 3 indica una discapacidad funcional grave (127).

Euro Qol-5D (EQ-5D)

El EQ-5D es una herramienta diseñada para evaluar la calidad de vida a través de cinco dimensiones clave: movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor, y ansiedad o depresión, cada una evaluada en tres niveles diferentes. También incluye una escala visual en la que los pacientes valoran su estado de salud, asignando una puntuación de 0 (el peor estado de salud posible) a 10 (el mejor estado de salud posible). Los resultados globales oscilan entre 0 (equivalente a la muerte) y 1 (salud perfecta). Aunque es fácil de usar y minimiza la pérdida de información, tiene limitaciones, especialmente en condiciones que afectan la movilidad y causan fatiga, lo que puede afectar su fiabilidad, haciéndolo menos ideal para su uso en AR (112,128).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

En un estudio realizado por Ratre M. y colaboradores, se comparó la calidad de vida medida mediante el EQ-5D con la capacidad funcional evaluada por el HAQ en pacientes con AR. Los resultados mostraron que solo un pequeño grupo de pacientes experimentaba alteraciones significativas en los niveles de salud según el EQ-5D. Aunque las dimensiones de dolor y movilidad correlacionaron con el HAQ, obtuvieron puntuaciones más elevadas en los pacientes con AR (93).

Elementos de evaluación radiológica de artritis reumatoide

El patrón de erosión ósea en la artritis reumatoide (AR) se inicia en áreas específicas como el cartílago mineralizado, ligamentos periarticulares y tendones. Los signos radiológicos característicos incluyen erosiones articulares, estrechamiento del espacio articular y subluxación (Figura 7) (9,129).

Para evaluar el daño articular en la artritis reumatoide (AR), se utilizan métodos validados basados en parámetros como la densidad ósea, el ancho del espacio articular y el número de erosiones (129,130). A pesar de que controlar el daño articular es fundamental en AR, estudios a largo plazo indican que el daño radiológico sigue progresando (131–134). Las radiografías de manos y pies son esenciales tanto para el diagnóstico como para la evaluación, con el uso de técnicas como las de Sharp/van der Heijde o Larsen/Scott y Rau. Sin embargo, estos métodos tienen ciertas limitaciones, ya que no permiten evaluar las articulaciones del mediopie y retropie debido a la naturaleza bidimensional de las imágenes, además de no considerar el deterioro de los tejidos blandos (Tabla 5) (88,135,136).

Otros métodos como la resonancia magnética (RMN) y la ecografía pueden ser útiles para evaluar inflamación y erosión articular, pero su uso clínico es limitado debido a costos y disponibilidad de recursos. Estos hallazgos subrayan la complejidad de evaluar y controlar el daño articular en la AR, destacando la necesidad de métodos más precisos y accesibles para la práctica clínica (130,135,137–141).

Tabla 5. Métodos Radiológicos diseñados para evaluación del deterioro articular

Método	Erosión articulaciones	Reducción espacio articular	Puntuación	Art. pie
--------	------------------------	-----------------------------	------------	----------

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

	Número	Localización	Número	Localización		
Larsen et al. 1974 a 1995 (realizó 6 modificaciones)	16	Manos			0-160	8 AMTF2 (2º-5º)
	8	Pies				
Larsen/Scott. 1995	22	Manos			0-250	10 AMTF
	10	Pies				
Larsen/Rau & Herbon 1995	22	Manos			0-160	10 AMTF
	10	Pies				
Rau et al. 1998 Ratingen score (modificación Larsen 1995)	48	Manos			0-190	8 AMTF y 2 AIF3
	10	Pies				
Wolfe et al. Método SES (modificación Larsen 1995)	24	Manos			0-120	
Sharp et al. 1971 (modificado en 1985, 1986, 1987, 1989)	27	Manos	27	Manos	0-506	



Fig. 7 Evaluación radiológica de la 5ª art metacarpofalángica con TAC, RMN (0,6,12 meses) y RX a los 12 meses. Erosión del 5º metacarpo, siendo la RX menos relevante. (88).

LICENCIA: 5875860336995.

1.9 PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

PRONÓSTICO

El pronóstico de la artritis reumatoide (AR) está relacionado con el grado de incapacidad que los pacientes desarrollan a medida que la enfermedad progresa. Antes de la llegada de los tratamientos biológicos, aproximadamente el 50% de los pacientes con AR presentaba

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

una discapacidad grave después de 10 años de evolución. Los factores que influyen en el pronóstico incluyen características sociodemográficas, clínicas, analíticas y radiológicas. Algunos de estos factores son modificables, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y el nivel de actividad de la enfermedad, mientras que otros, como el género, la edad, los factores reumatoides y los anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos, no lo son. A pesar de los avances en los tratamientos, aún no se dispone de biomarcadores confiables que permitan predecir de manera precisa la respuesta al tratamiento (55,92,122,142).

La definición de remisión en la artritis reumatoide (AR) ha cambiado a lo largo del tiempo. En un principio, se consideraba remisión cuando no había signos de inflamación articular ni actividad inmunológica vinculada a la enfermedad, pero esta definición resultó demasiado estricta. Se han establecido criterios que indican estabilidad de la enfermedad, siendo válidos para evaluar la remisión los valores del índice SDAI ≤ 3.3 , que incluyen parámetros como recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, proteína C reactiva y evaluación global del paciente y del profesional (78,92,143).

Sin embargo, estos criterios podrían no incluir variables importantes como la fatiga, calidad de vida y pruebas radiológicas. Además, el concepto de remisión genera debate, ya que algunos pacientes pueden presentar inflamación subclínica, a pesar de no manifestar síntomas visibles. También se ha observado que la probabilidad de remisión está inversamente relacionada con la duración de la enfermedad y directamente relacionada con un tratamiento continuo (20,55,142).

En estudios de investigación, se han identificado posibles factores predictivos de remisión, aunque la validez de estos marcadores puede variar. Estos factores son indicativos de la gravedad de la enfermedad y pueden ofrecer información sobre el pronóstico de los pacientes con AR (144).

TRATAMIENTO

Después de realizar el diagnóstico de la AR y completar una evaluación inicial, es crucial iniciar el tratamiento de inmediato. La prontitud en el tratamiento de la AR juega un papel

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

fundamental para reducir la inflamación y limitar el daño estructural. Los objetivos terapéuticos incluyen preservar la calidad de vida, aliviar el dolor en las articulaciones, prevenir deformidades, así como evitar manifestaciones extraarticulares y daño radiográfico (145).

Durante un período específico, la enfermedad es más receptiva al tratamiento. Este período, conocido como fase preclínica, se caracteriza por una relación directa entre un diagnóstico temprano y el inicio inmediato del tratamiento. Tanto EULAR como ACR han identificado este intervalo como las primeras 12 semanas después de la aparición de los primeros signos y síntomas. Durante esta fase, se producen interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Iniciar el tratamiento en este momento se ha relacionado con una menor afectación articular y un mayor potencial para alcanzar la remisión en un plazo más corto (20,77).

El tratamiento farmacológico para la artritis reumatoide (AR) incluye los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME). Estos se dividen en dos categorías principales: los FAME sintéticos, que se utilizan para mantener un control estricto del proceso inflamatorio mediante la estrategia de "tight control", y los FAME dirigidos (FAMEd), cuyo objetivo es gestionar la actividad autoinmune bajo el enfoque de "treat to target". Los FAMEd han demostrado que, al inhibir varios niveles del sistema inmunitario, se reduce la inflamación y se retrasa la erosión ósea (Figura 8) (146). Además, se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como tratamiento complementario para aliviar el dolor, aunque no modifican el curso de la enfermedad, además de corticoides, que se utilizan para controlar los brotes de actividad de la enfermedad. La administración conjunta de corticosteroides con la terapia estándar ha demostrado disminuir la progresión de la erosión ósea en la AR, aunque los médicos son cautelosos debido a los efectos secundarios, como osteoporosis, alteraciones metabólicas y endocrinas, y complicaciones cardiovasculares (147). A nivel podológico, los tratamientos coadyuvantes incluyen calzado personalizado, ortesis a medida y, en algunos casos, cirugía. En la actualidad, los tratamientos para la AR se combinan con el objetivo de detener la sinovitis lo más pronto posible y, al mismo tiempo, frenar el deterioro osteoarticular en las primeras etapas de la enfermedad, evitando así daños irreversibles. Además del tratamiento farmacológico, es necesario un enfoque

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

terapéutico no farmacológico para abordar áreas no controladas, como fisioterapia, terapia ocupacional, intervenciones psicológicas, dieta o podología(46,148–150).

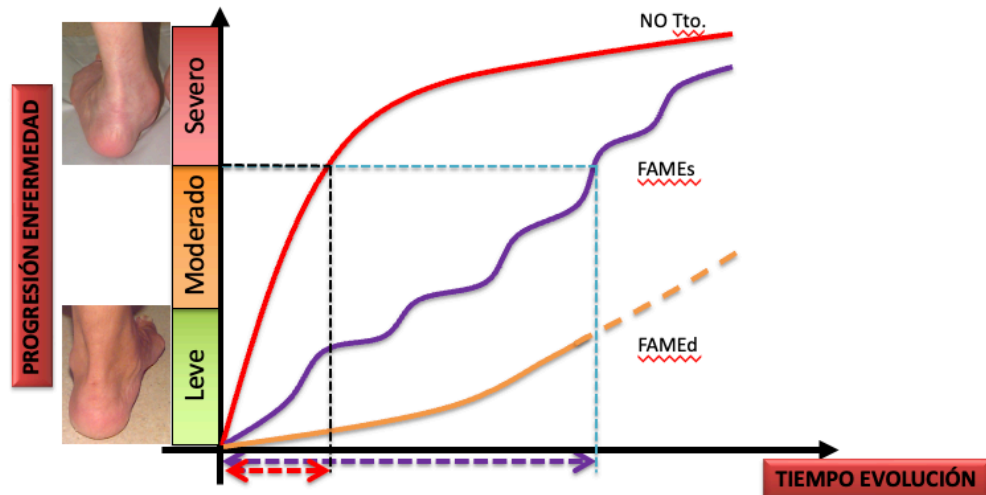


Fig. 8 Esquematización representativa de la progresión de la enfermedad respecto al tiempo de evolución con FAMEs, FAMEd o sin tratamiento.

Imagen de elaboración propia.

Tanto American Colleague of Rheumatology (ACR) como European League Against Rheumatism (EULAR), recomiendan iniciar tratamiento farmacológico FAMEs y de primera elección el metotrexato (MTX) por su gran capacidad de modular la inflamación, la dosis de este fármaco se adaptará individualmente a cada paciente. Los corticoides se utilizan en periodos donde aumenta la actividad de la enfermedad, se produce un "brote", y se irá reduciendo las dosis progresivamente. En pacientes con enfermedad progresiva de bajo riesgo que están siendo tratados con DMARDs, si el metotrexato (MTX) no es efectivo o causa efectos adversos, se puede considerar la posibilidad de agregar o reemplazarlo por otros DMARDs, como sulfasalazina, leflunomida o ciclosporina. Estos medicamentos han mostrado una eficacia comparable al MTX según la evidencia existente. Además, se han utilizado hidroxicloroquina o cloroquina (antimaláricos) en casos de sintomatología leve, aunque su utilidad clínica es cuestionada debido a sus escasos efectos estructurales (18,151–153).

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) es de carácter crónico y se ajusta de manera periódica según la actividad de la enfermedad. Según la Asociación Española de

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Reumatología, el seguimiento debe realizarse al menos cada tres meses si no se ha alcanzado la remisión, y cada seis meses una vez logrado ese objetivo. Esta evaluación debe incluir el DAS28 y/o SDAI (148). La reducción o interrupción de la medicación puede incrementar el riesgo de recaída de la AR (154). La variabilidad en la práctica clínica puede llevar a adaptaciones incorrectas de los protocolos, afectando negativamente a los pacientes con interpretaciones erróneas y errores en el tratamiento (155).

Las intervenciones para la AR se enfocan en lograr un diagnóstico temprano y en implementar estrategias terapéuticas innovadoras que controlen los síntomas y prevengan el deterioro articular. En 2016, el ACR y el EULAR presentaron una serie de recomendaciones destinadas a alcanzar estos objetivos (78,156):

- En las etapas iniciales, el tratamiento de la AR debe buscar una atención óptima mediante una discusión entre el paciente y el reumatólogo.
- El reumatólogo es responsable del cuidado de los pacientes con AR temprana, buscando un seguimiento personalizado para obtener mejores resultados.
- El diagnóstico de AR temprana requiere una historia clínica detallada, pruebas de laboratorio y estudios de imagen.
- Los pacientes con síntomas como inflamación articular, dolor y rigidez deben ser evaluados por un reumatólogo dentro de las primeras seis semanas del inicio de los síntomas.
- Es fundamental realizar una evaluación clínica para confirmar el diagnóstico de AR.
- Si no se puede confirmar el diagnóstico de AR de manera definitiva, es necesario realizar un seguimiento y reevaluación en el corto plazo.
- Los pacientes con riesgo elevado y síntomas persistentes de AR deben comenzar el tratamiento en menos de tres meses, incluso si no cumplen con los criterios de clasificación.
- El metotrexato (MTX) es el fármaco de elección siempre que no haya contraindicaciones.
- Los AINEs son efectivos para el control sintomático, pero deben usarse a la dosis mínima eficaz y por un período breve.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

- Los glucocorticoides sistémicos son útiles para reducir el dolor, la inflamación y la progresión estructural, aunque su uso debe limitarse a un máximo de seis meses debido a sus efectos secundarios.
- El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la remisión clínica, ajustando la estrategia terapéutica según los eventos adversos que puedan surgir.
- Se debe evaluar periódicamente la actividad de la enfermedad y ajustar el tratamiento cada 1 a 3 meses hasta alcanzar los objetivos terapéuticos.
- Se recomienda la terapia física y ocupacional como tratamiento complementario
- Es aconsejable que los pacientes dejen de fumar, se realicen revisiones dentales periódicas y controlen su peso
- La educación sobre el proceso de la enfermedad, el manejo del dolor y las estrategias para afrontar la discapacidad se ofrecen como tratamientos e intervenciones complementarias.

DMARDb biológicos

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) experimentan cambios significativos en sus hábitos y costumbres diarias, así como en su imagen corporal. Los avances en las estrategias terapéuticas han logrado reducir la actividad de la enfermedad, lo que ha mejorado potencialmente la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, esto ha venido acompañado de un aumento en la carga asistencial y los costos, debido a los elevados precios de los nuevos tratamientos, la mayor frecuencia de visitas médicas para controlar el tratamiento y los efectos adversos graves que pueden causar estos nuevos fármacos (48,108).

Se ha observado que a corto plazo los tratamientos FAMEd, también conocidos como biológicos, regulan los niveles de actividad autoinmune, llegando a niveles de baja actividad o remisión, esto no quiere decir que sea la solución de la enfermedad (146). A largo plazo se desconocen los efectos positivos y negativos de este grupo farmacológico, esto se debe a que la introducción de estos nuevos fármacos se hizo a un grupo de pacientes muy heterogéneo, desde pacientes en los primeros estadios de la enfermedad a pacientes con años de evolución y a pacientes que han tenido que cambiar o dejar estos tratamientos por sus graves efectos adversos (150,157).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Los tratamientos biológicos presentan efectos adversos de interés clínico significativo, para ello se ha de realizar un seguimiento exhaustivo, entre ellos encontramos:

- Infecciones oportunistas.
- Alteraciones hematológicas desde anemia a linfomas.
- Alteraciones a nivel cardiovascular como arritmias, insuficiencia cardíaca.
- A nivel neurológico periférico: parestesias, prurito y a nivel central vértigos, cefaleas, insomnio, depresión, convulsiones.
- A nivel digestivo: cólicos, diarreas, vómitos.
- Otras: edema periférico, dermatitis, elevación transaminasas, aumento de peso.

Estos fármacos se agrupan en relación al nivel del sistema inmunológico en el que actúan, por ejemplo: etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), golimumab (Simponi) y certolizumab pegol (Cimzia) son todos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) que impiden el reclutamiento de las células que causan la inflamación, lo que brinda un rápido alivio de los síntomas. Se recomiendan si otros medicamentos de segunda línea no son efectivos. Los inhibidores de TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedades desmielinizantes (158).

Anakinra (Kineret) es un medicamento cuya función es ser mensajero químico de la inflamación, que, en comparación con otros productos biológicos, no se usa con tanta frecuencia. Rituximab (Rituxan) es útil en la AR porque agota las células B responsables de la inflamación y la producción de anticuerpos anormales, además tiene beneficios en el tratamiento de las complicaciones de la AR como la vasculitis y la crioglobulinemia. Abatacept (Orencia) es un medicamento biológico que actúa bloqueando la activación de las células T y se utiliza en pacientes que no han sido tratados eficazmente con FAMEs tradicionales. Tocilizumab (Actemra) es un fármaco biológico mensajero químico de la inflamación. Tofacitinib (Xeljanz) tiene un mecanismo de acción diferente y funcional al bloquear las Janus quinasas dentro de las células, que son enzimas de la inflamación (Tabla 6) (158).

Una revisión sistemática concluye que, los FAMEd en combinación con los FAMEs, logran una reducción del 50% en la destrucción articular, en comparación con los FAMEs solos. En cuanto a los FAMEd se ha demostrado una contribución significativa para reducir la

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

inflamación y frenar la destrucción articular, lo que podría indicar beneficios clínicos en los pies de los pacientes con AR. Otra revisión sistemática concluyó que los FAMEd son claramente eficaces para aliviar el dolor, mejorar el estado funcional y prevenir el daño articular estructural. A pesar de estas revisiones sistemáticas encontradas en la bibliografía, el efecto de los tratamientos biológicos en el pie no es bien conocido, ya que no existen ensayos controlados aleatorios (ECA) (159).

Tabla 6. Resumen fármacos modificadores de la enfermedad biológicos más utilizados y estudiados

Medicamento	Función del fármaco	Información	Efectos adversos generales
Adalimumab	Inhibidor de TNF-alfa	Fragmento de anticuerpo monoclonal que se asocia al TNF-alfa, bloqueando y frenando el proceso inmunológico y la osteoclastogénesis. Es imprescindible control por el reumatólogo para comprobar efectividad del tratamiento	<u>Infecciones oportunistas:</u> - Bacterianas, víricas, parasitarias oportunistas. - Mayor frecuencia vías respiratorias. - Reactivación tuberculosis latente. - Reactivación hepatitis B.
Certolizumab			
Infliximab			
Golimumab			
Etanercept			
Rituximab	Anti-CD20	Anticuerpo monoclonal que actúa sobre la proteína (CD20) de membrana de los linfocitos B, generando una disminución del número de linfocitos B	<u>Hematológicas:</u> - Leucopenia, neutropenia, anemia, agranulocitosis - Neoplasia maligna: linfoma
Abatacept	Inhibe coestimulación linfocitos T	Proteína extracelular (CTLA-4) fusionada a una IgG humana, su función es bloquear la estimulación de la proteína (CD28) de membrana de los linfocitos T inhibiendo su proliferación y la liberación de citoquinas	<u>Sistema circulatorio:</u> - Hipertensión arterial. - Insuficiencia cardíaca. - Arritmias.
Tocilizumab	Anti-IL6	Anticuerpo que actúa uniéndose a los receptores de IL-6 bloqueando su actividad inflamatoria	- Angina de pecho. <u>Sistema respiratorio:</u> - Asma, hipersensibilidad bronquial. - Aumento prevalencia EPOC. <u>Sistema Nervioso:</u> - Periférico: parestias, prurito. - Central: mareos, vértigos, insomnio, depresión, fatiga, alteración de la visión, convulsiones.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

			<ul style="list-style-type: none"> - Dolor: cefaleas, dolor local (punción), dolor abdominal, dolor musculoesquelético. - Desmielinización central y periférico. <p><u>Sistema digestivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, vómitos, gastritis, colitis, diarreas, dispepsias <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia, dermatitis, eritema - Elevación de transaminasas y bilirrubina, hipercolesterolemia, hiperlipemia - Aumento de peso - síndrome similar a lupus - Edema periférico
--	--	--	---

DMARDs sintéticos

El tratamiento recomendado para la artritis reumatoide por ACR y EULAR comienza con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), siendo el metotrexato (MTX) el de primera elección debido a su capacidad para controlar la inflamación. A medida que sea necesario, se pueden añadir otros fármacos destinados a reducir la inflamación y modular el sistema inmune. En pacientes con enfermedad progresiva de bajo riesgo tratados con DMARDs, si el MTX no es eficaz, se sugiere considerar la adición o sustitución por otros DMARDs como sulfasalazina, leflunomida o ciclosporina, que son de uso común y han demostrado resultados similares al MTX. Los antimaláricos como la hidroxicloroquina o cloroquina, aunque tienen una utilidad clínica cuestionada debido a su limitado efecto estructural, a veces se recomiendan para síntomas leves (Tabla 7) (18,151–153).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se emplean para reducir la inflamación, aliviar el dolor y mejorar la rigidez y los síntomas clínicos, aunque no previenen la destrucción articular ni alteran el curso de la enfermedad. Los glucocorticoides se usan en dosis bajas para controlar picos de actividad, aunque su uso prolongado está limitado por los efectos adversos que pueden provocar (27,160).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Es importante destacar que, aunque la intervención terapéutica temprana con DMARDs reduce la inflamación, no siempre previene la erosión ósea, ya que su efecto antiinflamatorio no bloquea completamente el proceso inmunológico. Incluso con tratamiento, se ha observado un aumento de erosiones óseas en pacientes con baja actividad o en remisión, conocido como sinovitis subclínica residual (9).

Tabla 7. Resumen DMARDs Sintéticos más frecuentes

Medicamento	Función del fármaco	Dosis	Dosis inicial	Información
Metotrexato (MTX)	Fármaco utilizado en quimioterapia, y actualmente principal fármaco modulador de enfermedad por su actividad antiinflamatoria	25 mg a la semana	No	Reduce la inflamación por su acción sobre el ácido fólico, sus efectos no son inmediatos, lo que hace que se conozca como antirreumático de acción lenta
Sulfasalazina	Fármaco inmunomodulador	3g/día	No	Reduce la inflamación. Por sus efectos adversos se ha reducido su uso
Leflunomida	Fármaco inmunosupresor	20 mg/día	Valorar	Su efecto principal es el bloqueo de la pirimidina dificultando la activación del sistema inmunosupresor
Ciclosporina		2.5 a 5 mg/kg/día	No	Acción específica en sistema inmune, modificando la respuesta inmune "inactivando" los linfocitos T
Cloroquina	Fármaco antimalárico	250 mg/día	No	Actividad antiinflamatoria y actividad inhibitoria de linfocitos y macrófagos
Hidroxicloroquina		400 mg/día	No	

1.10 ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE Y TOBILLO

Las manifestaciones en los pies son frecuentes en pacientes con artritis reumatoide (AR) y, a menudo, presentan gravedad, a pesar de los avances en los tratamientos para esta patología. Generalmente, los síntomas iniciales se localizan en la parte delantera del pie, seguidos por el retropié y mediopié, aunque el orden de aparición puede variar. La enfermedad tiende a progresar rápidamente, con cambios estructurales significativos que pueden observarse a partir de los seis meses (31,161).

La mayoría de los pacientes experimentan dolor diario moderado o intenso en los pies y muestran cambios radiológicos, lo que continúa siendo un síntoma común y discapacitante (162,163). El dolor en los pies, la rigidez articular, las deformidades y la pérdida de función son los principales indicadores de deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud de los pies. Este dolor se debe a alteraciones estructurales y funcionales relacionadas con la inflamación, afectando la actividad física de los pacientes con AR (164).

La inflamación de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies es uno de los signos y síntomas característicos de la AR, lo que puede utilizarse para realizar un diagnóstico y suele ocurrir tempranamente en el desarrollo de la enfermedad (19,77). Además del deterioro articular, los pacientes con AR experimentan síntomas en los tejidos blandos. La duración prolongada de la enfermedad y un índice de masa corporal (IMC) más alto son factores principales para reportar síntomas en los pies, como dolor, rigidez, hinchazón y entumecimiento, que suelen estar estrechamente relacionados entre sí (162).

Debido a deformidades, dolor y rigidez en los pies, la movilidad reducida se asocia significativamente con una pérdida de independencia y tiene graves consecuencias para la integración social (39). Las complicaciones en los pies incluyen una sensibilidad reducida, úlceras, deformidades, aumento de la fatiga, aumento de peso e impacto psicosocial en la autoimagen, la sexualidad y las relaciones personales (38,162,165).

Las limitaciones en los pies provocan discapacidad para caminar en el 75% de los pacientes con AR, afectando la forma de caminar (39). Las deformidades en los pies se pueden analizar según la región afectada. Estas deformidades se observan en la parte delantera del

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

pie (antepié) en el 90% de los pacientes, en el 40-60% en el mediopié y entre el 30-60% en el retropié y el tobillo (166).

Como se ha mencionado anteriormente, las articulaciones sinoviales pequeñas, especialmente en los pies, son las primeras afectadas en la artritis reumatoide. La destrucción del cartilago, formación de pannus, la erosión de las superficies articulares y la sinovitis persistente provocan cambios en la cápsula, ligamentos y músculos, llevando a desviaciones articulares. Factores como los ligamentos alterados, los tendones y músculos del pie, la distribución del peso, el patrón de la marcha previo a la enfermedad, las adaptaciones de la marcha debido a los síntomas, y el tipo de calzado utilizado por el paciente, influyen en estas desviaciones. Además, se han observado cambios en tejidos adyacentes como edema, desplazamiento de tejido graso, bursitis, fascitis y neuritis. Estas alteraciones morfológicas en el pie afectan negativamente la calidad de vida, incrementando la discapacidad y el dolor, y dificultando las actividades cotidianas como estar de pie, cargar peso o caminar largas distancias (136,161,166-169).

Prevalencia de artritis reumatoide en el pie

A nivel del pie se establece una prevalencia aproximada al 90% de los pacientes diagnosticados con AR, estos pacientes refieren dolor a nivel del pie en algún momento de su proceso de la enfermedad. Las articulaciones afectadas más referenciadas son articulaciones sinoviales de pequeño tamaño, en el caso del pie, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales. Estas articulaciones con la evolución de la enfermedad provocan deformación estructural, se han descrito las siguientes en el pie: subluxación dorsal de la articulación metatarsofalángica en radios menores, *hallux abductus valgus*, *metatarsus primus varus*, *hallux rigidus*, retropié en valgo, pie plano, y extensión del antepié, a su vez conllevan trofismos a nivel dérmico produciendo hiperqueratosis por aumento de presión local llegando incluso a úlceras por presión (31-35).

Vainio et al., en 1956, reportó la prevalencia de artritis reumatoide (AR) en los pies, donde el 16% de los pacientes presentaban sintomatología clínica en pie y tobillo, con una prevalencia del 91% en mujeres y el 85% en hombres. En cuanto al antepié, el 59% de las mujeres y el 42% de los hombres tenían síntomas (36). Posteriormente, Minaker et al., en

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

1973, observaron que el 86% de los pacientes presentaban sintomatología clínica en los pies, y el 92% mostraba alteraciones radiológicas (37). De manera más específica, Kirkup et al., en 1977, refirieron que el 59% de los pacientes presentaba hallux abductus valgus (HAV), el 28% hallux rígido y el 13% otras deformidades, las cuales no siempre eran simétricas (38). Más recientemente, Grondal et al., en 2008, describieron en un estudio con 1000 pacientes con AR que el 45% tenía dolor en el antepié y el 17% en el retropié. A nivel clínico, el 86% presentaba problemas en el antepié y el 52% en el retropié (39).

En los últimos años, Yano et al. (2018) investigaron una población de 5479 pacientes con artritis reumatoide (AR), encontrando que el 71.3% de los pacientes cuyo debut fue en pie y tobillo presentaban dolor o alteraciones en el pie, mientras que el 28.7% las manifestaba en el tobillo. Además, el 37.3% de los pacientes sin debut en el pie también presentaba alteraciones en esta zona (40). Posteriormente, Sung W.L. et al. (2019) realizaron un estudio transversal en el que el 29.2% de los pacientes mostraba alguna alteración en el pie o tobillo, el 71.4% reportaba dolor en el tobillo, el 59.5% inflamación en esta articulación, y se observó una mayor prevalencia de dolor en el antepié en comparación con el retropié (41).

Erdem I et al. en 2023 evaluaron un total de 82 pacientes con AR. Se encontró que la frecuencia de deformidad en pacientes con AR fue del 95.1%, siendo la deformidad HAV la más común con un 84.1%. El 85.3% informaron quejas de dolor de pie pasado o presente, siendo el sitio más común de dolor el tobillo (53.7%). Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia del dolor de tobillo a medida que aumentaban las puntuaciones DAS28, el índice de masa corporal y la duración de la enfermedad (170).

1.11 DEFORMACIÓN ESTRUCTURAL DEL PIE (Antepié, mediopié y retropié)

La evaluación de la afectación del pie en pacientes con artritis reumatoide (AR) suele realizarse dividiendo el pie en antepié, mediopié y retropié, tratándolas como áreas con deformidades independientes. Sin embargo, es crucial reconocer la estrecha interrelación entre estas regiones, ya que una alteración en cualquiera de ellas puede impactar significativamente a las otras dos (171,172) (Tabla 8).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

La deformidad característica del pie en pacientes con AR incluye una serie de cambios, como el descenso del arco longitudinal interno, el retropié en valgo, el ensanchamiento del antepié, la presencia de hallux valgus (HAV), y dedos menores en garra con subluxación o luxación dorsal, así como el quinto dedo en varo. Estas alteraciones reflejan la complejidad de las deformidades asociadas con la AR en el pie (173).

Es importante destacar que, más allá de la clasificación segmentada, estas deformidades no actúan de manera aislada. Existe una interdependencia funcional y estructural entre las áreas afectadas, lo que subraya la necesidad de abordar de manera integral la evaluación y el tratamiento de los pies en pacientes con AR para optimizar la gestión de los síntomas y preservar la función biomecánica (171,172).

- **Antepié:**

Durante los primeros tres años de evolución de la artritis reumatoide (AR), aproximadamente el 65% de los pacientes desarrolla alteraciones en al menos una de las articulaciones metatarsofalángicas (AMTF). La presencia de sinovitis en estas articulaciones es considerada un signo temprano de AR. En esta fase inicial, también se pueden observar signos adicionales, como erosiones radiológicas y descalcificación periarticular, lo que contribuye a una sintomatología dolorosa e incapacitante en las AMTF (167,174).

Las AMTF afectadas tienden a deformarse en los planos frontal (flexión-extensión) y sagital (abducción-aducción). Entre las deformidades más comunes del hallux se encuentran el hallux valgus (HAV), hallux varus, hallux rigidus y metatarsus primus varus, con una prevalencia que varía entre el 23% y el 91%. En los radios menores, las deformidades frecuentes incluyen el dedo en martillo, dedo en garra y el juanete de sastre, lo que contribuye al ensanchamiento del antepié en un 40% a 86% de los pacientes(31–35,173,175).

La sinovitis crónica y la progresiva erosión articular provocan de manera indirecta cambios en las estructuras cercanas a las AMTF, como la elongación o ruptura parcial del tendón tibial posterior, el desplazamiento distal de la aponeurosis plantar y el pánículo adiposo, lo

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

que expone las cabezas de los metatarsianos sin la amortiguación adecuada (35,167,173,175,176).

El desarrollo acelerado del HAV en pacientes con AR está asociado con diversas alteraciones estructurales en el pie, como la desviación en valgo del retropié, un aumento de la carga medial en el antepié, sinovitis persistente en la primera AMTF y erosión articular. Estos cambios estructurales facilitan una progresión más rápida del HAV en comparación con personas sanas (35,166,173,177).

Diversos estudios sugieren que, incluso en pacientes en remisión o con baja actividad de la enfermedad, el dolor en el antepié sigue estando relacionado con las deformaciones resultantes de la erosión acumulada y la sinovitis crónica (36). Además, investigaciones a largo plazo indican que, a pesar del control sintomático mediante tratamiento, la actividad de la enfermedad en las articulaciones del antepié continúa contribuyendo a la erosión articular (178).

- **Mediopié:**

A pesar de la elevada prevalencia del pie plano valgo mencionada anteriormente, no se han identificado estudios específicos que analicen su impacto directo en las articulaciones del mediopié. Sin embargo, se ha observado que las alteraciones en el antepié y el retropié afectan de manera conjunta al mediopié, lo que aumenta la inestabilidad y contribuye al colapso del arco longitudinal interno (ALI). Las deformidades más comunes en el mediopié, con una prevalencia del 46-81%, incluyen el aplanamiento del ALI, una notable abducción del antepié y un aumento en el ancho del mediopié (31,136,175,179-181).

En cuanto a las articulaciones del mediopié afectadas por sinovitis y erosión articular se destaca que el 39% de los pacientes presenta afectación en la articulación astrágalo escafoidea (AAE) y el 29% en la articulación calcaneo cuboidea (ACCu), ambas componentes de la articulación de Chopart, influyendo en la desviación en valgo del mediopié. Otras articulaciones muestran alteraciones detectables mediante resonancia magnética o tomografía computarizada, ya que, como se ha observado en métodos

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

radiológicos, estas articulaciones pequeñas y con limitada movilidad no se evalúan directamente (182).

Un estudio transversal realizado por Matsumoto et al. investigó cómo la deformación del hallux valgus (HAV) influye en el mediopié. Los autores concluyeron que la deformación de la articulación metatarsofalángica (AMTF) ocasiona una pérdida de la capacidad del primer radio para invertir el retropié, según el mecanismo de Windlass. Esto favorece el aplanamiento del arco longitudinal interno (ALI) y contribuye a la aparición de un pie plano valgo flexible (183).

En otro estudio, con una muestra de 274 pacientes con AR, Matsumoto et al. evaluaron radiográficamente a 212 de ellos, aplicando los criterios del método de evaluación radiológica de Larsen a las articulaciones del antepié, mediopié y retropié. Aunque el método de Larsen se centra principalmente en las articulaciones del antepié, los resultados mostraron que, en las primeras etapas de la enfermedad, las articulaciones del mediopié no se veían tan afectadas como las del antepié. No obstante, entre los 5 y 10 años de evolución de la enfermedad, se evidenció un aumento significativo en la erosión articular tanto en el mediopié como en el retropié, lo que dio lugar a sinovitis, distensión de la cápsula articular y afectación de los ligamentos. Estas alteraciones contribuyeron al colapso del mediopié y al incremento de la rigidez (183).

- **Retropié:**

La afectación en el retropié tiene una prevalencia aproximada del 30%, siendo común identificar dolor en la región posterolateral, específicamente en la articulación subastragalina (ASA). Tanto la ASA como la articulación astragaloescafoidea (AAE) son consideradas afectadas en etapas tempranas de la enfermedad, y su deformación está relacionada con el desarrollo progresivo de pie plano valgo (175,179,180,184).

En muchos pacientes, incluso durante periodos de remisión, se ha observado una grave destrucción articular en el retropié. Esto provoca alteraciones en la alineación de las articulaciones, limitaciones en la movilidad y cambios en la distribución de las presiones

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

hacia la región medial. Estos factores contribuyen a la desviación en valgo del mediopié y al aplanamiento del arco longitudinal interno (ALI) (31,33).

La deformación del pie valgo se vincula con un aumento de la laxitud en los ligamentos de las articulaciones astragaloescafoidea (AAE), ASA y astragalocalcánea (ATPA), las cuales se ven afectadas por el proceso inflamatorio. Esto permite el desplazamiento medial del astrágalo y la desviación en valgo del calcáneo (184,185).

Un estudio radiológico ha detectado diversas alteraciones en la ASA, incluyendo inflamación de los tejidos blandos, disminución del espacio articular, pérdida de cartílago, erosiones óseas y modificaciones estructurales, como la desviación en valgo del calcáneo, el aplanamiento del sustentaculum tali y el desplazamiento medial del astrágalo (186).

Otra investigación reveló que el 7% de 380 pacientes con patologías en las articulaciones astragaloescafoidea (AAE) y ASA presentaban artritis reumatoide (AR), lo que sitúa a esta enfermedad como la cuarta causa más común de afectación, después de diversos tipos de lesiones traumáticas en pie y tobillo (187).

- **Lesiones extraarticulares identificadas en el pie en pacientes con AR:**

Las manifestaciones adicionales en los tejidos blandos en el contexto de la AR incluyen diversas condiciones como bursitis, tendinitis, fascitis, neuritis y vasculitis (185,188). En particular, las tendinopatías son frecuentes en la deformación del pie asociada con la AR, y se ha prestado mayor atención al estudio del tendón tibial posterior (TP), que exhibe una tasa superior de disfunción en comparación con otros tendones (136,184,185,188,189). La debilidad del TP ha sido vinculada a una serie de alteraciones biomecánicas, como deformidades en garra de los dedos y desviación lateral del hallux (190).

Diversas investigaciones basadas en estudios de imagen, como ecografías y resonancias magnéticas, han mostrado la existencia de afectación subclínica en las estructuras del pie y el tobillo en pacientes con artritis reumatoide (AR), con prevalencias variables según la estructura afectada (191,192). La debilidad del músculo tibial posterior (TP) ha sido relacionada con un aumento en la actividad de otros músculos, lo que podría contribuir al

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

desarrollo de deformidades adicionales, como la formación de dedos en garra y la desviación lateral del hallux (190,193).

En relación a los nódulos reumatoides en el pie, estos suelen aparecer en áreas de mayor presión y sobre prominencias óseas, así como en zonas con desviaciones articulares en el antepié (188). Asimismo, las neuropatías, como el síndrome del túnel tarsal y la neuropatía interdigital, son comunes en pacientes con AR, afectando hasta al 25% de ellos (188,194–196). La bursitis intermetatarsiana, caracterizada por un proceso inflamatorio, puede comprometer la función neurovascular debido al incremento de su tamaño (197). Además, las bursitis adventicias, que son acumulaciones de líquido en tejidos blandos sin la presencia de una cápsula sinovial, suelen localizarse en el panículo adiposo plantar del antepié y se asocian a tensiones en los tejidos circundantes (197,198). Estos procesos diversos pueden tener un impacto significativo en la funcionalidad y el dolor del pie en personas con AR.

Tabla 8. Prevalencia y afectaciones principales que se dan en antepié, mediopié y retropié en pacientes con AR

Antepié	Mediopié	Retropié
Prevalencia 90%.	Prevalencia 40-60%.	Prevalencia 30-60%.
Primeras manifestaciones.	Estado enfermedad avanzada.	Primeras manifestaciones.
Deformación primer radio: <ul style="list-style-type: none"> • Hallux abductus valgus. • <i>Hallux varus.</i> • <i>Hallux rigidus.</i> • <i>Hallux extensus.</i> Rádios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Dedos en garra Articulaciones afectadas: <ul style="list-style-type: none"> • AMTF. • IF. 	Deformación: <ul style="list-style-type: none"> • Descenso del ALI. • Aumento ancho mediopié. Articulaciones afectadas: <ul style="list-style-type: none"> • AAE. • ACCu. 	Deformación: <ul style="list-style-type: none"> • Desviación en valgo. Articulaciones afectadas: <ul style="list-style-type: none"> • ATPA. • ASA

1.12 MÉTODOS ESPECÍFICOS DE EVALUACIÓN DEL PIE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

En medicina, aunque la interpretación de los resultados relacionados con una enfermedad o proceso asistencial se basa en datos objetivos, es necesario emplear métodos de evaluación cuantificables para aspectos subjetivos como la calidad de vida, el dolor y la funcionalidad. Estos métodos permiten medir dimensiones de salud previamente no cuantificables, facilitando la comparación entre distintas poblaciones de estudio o a lo largo del tiempo (199).

Los métodos estándar y validados para analizar la artritis reumatoide (AR) no suelen incluir el pie, y algunos enfoques radiológicos se limitan a evaluar ciertas articulaciones, a pesar de la relevancia del pie en esta enfermedad (199,200). Las alteraciones morfológicas relacionadas con la AR en los pies están asociadas a un incremento del dolor, disfunción y deterioro de la calidad de vida. No obstante, no contamos con herramientas específicas como DAS28, SDAI o CDAI para cuantificar estos parámetros en el pie (201).

En los estudios podológicos sobre AR, se utilizan cuestionarios específicos del pie para medir la pérdida de calidad de vida, funcionalidad y dolor. Sin embargo, estos cuestionarios, como el Foot Function Index (FFI), Ankle Osteoarthritis Scale (AOS), Foot Health Status Questionnaire (FHSQ), Manchester Foot Pain Disability Index (MFPDI), Leeds Foot Impact Scale (LFIS), Self-Reported Foot and Ankle Score (SEFAS) y Foot and Ankle Ability Measures (FAAM), no siempre son específicos para la AR, lo que puede reducir su sensibilidad (175,200,202,203).

La efectividad de muchos de estos métodos para evaluar la AR sigue siendo incierta, lo que plantea dudas sobre su fiabilidad. Además, carecen de una validación transcultural rigurosa al español. La mayoría de estas herramientas presentan limitaciones en cuanto a su validez de constructo, capacidad de respuesta e interpretabilidad, lo que podría afectar su uso en el contexto clínico (200).

Aunque el DAS28 es considerado el estándar de oro para evaluar la AR, no incluye la evaluación del pie. Un estudio realizado por Bakker et al. demostró que el DAS28 no es

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

confiable para medir la actividad de la enfermedad en los pies, ya que existe una correlación entre el DAS28 y la erosión articular únicamente en grupos con afectación predominante en las manos. Por otro lado, Yano et al. encontraron que los pacientes con mayor actividad según el DAS28 presentaban más alteraciones en los pies, independientemente del tratamiento con DMARDs o DMARDb (39,204).

Ambos estudios subrayan la importancia de incluir la evaluación de los pies en las consultas rutinarias, ya que no considerar su impacto podría llevar a una interpretación errónea del estado de remisión de la enfermedad (39,204).

A continuación, se presentan los cuestionarios más utilizados para evaluar el pie y el tobillo en pacientes con AR (202).

- FOOT FUNCTION INDEX (FFI)

Este instrumento, desarrollado por Budiman y su equipo en 1991, tiene como objetivo medir el impacto de las patologías en la función del pie y el tobillo. Consta de tres subescalas: dolor (9 ítems), discapacidad (9 ítems) y limitaciones de actividad (5 ítems), utilizando una escala VAS. Un puntaje más bajo en la escala sugiere niveles más bajos de dolor, discapacidad o limitaciones para el paciente (203). Se ha validado específicamente para pacientes con AR (205).

Un estudio transversal realizado por Alia Faza et al. en 2022 incluyó 50 pacientes cuya puntuación FFI promedio fue de 33.67 +- 30.53 (0-92.67). Una ocupación que solicita los pies, la duración de la enfermedad, el cuestionario de evaluación de la salud, cuerpo índice de masa, la presencia de anomalías podológicas y dolor en el pie en la escala visual analógica, fueron factores que tuvieron una asociación significativa con la puntuación FFI. Además, se encontró una asociación significativa entre la puntuación FFI y la presencia de HAV, extensión del antepié, dedos en garra, antepié triangular, un quinto varo, pie plano y un valgo del retropié (206).

- ANKLE OSTEOARTHRITIS SCALE (AOS)

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

La escala, creada por Domsic y su equipo en 1998, es una versión adaptada del Foot Function Index (FFI) para evaluar la afectación inflamatoria y osteoarticular del tobillo. Está formada por dos subescalas, una de dolor y otra de discapacidad, ajustadas para abordar problemas específicos del tobillo. Utiliza una escala analógica visual (VAS), donde los extremos de la subescala de dolor se definen como "sin dolor" y "el peor dolor", y los de la subescala de discapacidad van desde "sin dificultad" hasta "incapaz de realizar". Un puntaje más bajo en la escala refleja menores niveles de dolor o discapacidad para el paciente (207). Este cuestionario muestra una correlación intraclase (ICC) de 0.95 para la subescala de dolor y de 0.94 para la de discapacidad (208).

- FOOT HEAL STATUS QUESTIONNAIRE (FHSQ)

El cuestionario desarrollado por Bennett y colaboradores en 1998 para evaluar la salud del pie incluye 13 ítems, organizados en tres subescalas: dolor del pie (4 ítems), funcionalidad del pie (4 ítems), salud general del pie (2 ítems) y análisis del calzado (3 ítems). Las primeras tres subescalas presentan una buena correlación entre sí, mientras que la subescala de calzado no muestra correlación con las demás. El cuestionario tiene un índice de correlación intraclase (ICC) que oscila entre 0.85 y 0.88, y la puntuación total varía de 0, indicando "mala salud del pie", hasta 100, que representa "salud óptima del pie" (209). Además, este cuestionario ha sido validado al español (209,210).

Aunque se considera suficientemente válido para evaluar el pie en pacientes con enfermedades reumáticas, se recomienda realizar una adaptación específica para esta patología (211).

- FOOT AND ANKLE ABILITY MEASURES (FAAM)

El cuestionario diseñado por Martin y colaboradores en 2005, junto con el método desarrollado por RobRoy L. y su equipo, tienen como propósito evaluar la función física en personas con trastornos musculoesqueléticos del pie y tobillo. Ambos cuestionarios cuentan con 21 ítems, además de subescalas adicionales específicas para deportes, que incluyen 8 ítems. En términos de fiabilidad, muestran un índice de correlación intraclase (ICC) de 0.89 y 0.87, respectivamente. A pesar de su precisión, ninguna de estas herramientas presenta una correlación significativa con escalas que evalúan el dolor o la calidad de vida. Sin

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

embargo, ambas son más eficaces para medir los cambios en la función física del pie y tobillo. Es importante señalar que la herramienta desarrollada por Martin y colaboradores ha sido validada en español (212–214).

- **MANCHESTER FOOT PAIN DISABILITY INDEX (MFPDI)**

El Manchester Foot Pain and Disability Index (FPDI) es un cuestionario autoadministrado de 19 ítems que evalúa los problemas relacionados con los pies en cuatro constructos: intensidad del dolor (cinco ítems), limitación funcional (10 ítems), apariencia personal (dos ítems) y limitación en actividades laborales o de ocio (dos ítems). Cada ítem se evalúa como que ocurre 'ninguna vez', 'algunos días' o 'la mayoría/todos los días'. Usando esta herramienta, estudios previos han definido el dolor de pie incapacitante como la ocurrencia de un problema en al menos uno de los 17 ítems (excluyendo los dos ítems relacionados con el trabajo/ocio) en al menos algunos días en el último mes (177).

- **LEEDS FOOT IMPACT SCALE (LFIS)**

En 2004, Helliwell y sus colegas desarrollaron esta escala de impacto en el pie para evaluar el impacto de la AR y medir los efectos de las intervenciones. Se trata de una escala de impacto validada con 51 ítems para evaluar el estado del pie en la AR, agrupados en dos subescalas: impedimentos/zapatos y actividades/participación (215).

- **SELF-REPORTED FOOT AND ANKLE SCORE (SEFAS)**

El cuestionario del tobillo fue desarrollado por Cöster y colegas en 2012. Se utiliza para evaluar el dolor y el estado funcional en pacientes con osteoartritis o artritis inflamatoria del tobillo, así como para evaluar los resultados de la cirugía (216). Además, SEFAS cuenta con una validez, confiabilidad y capacidad de respuesta aceptables en pacientes con diversos trastornos del antepié, retropié y tobillo (217). El cuestionario está compuesto por 12 ítems, cada uno con 5 posibles opciones de respuesta. Cada una de las 12 preguntas de opción múltiple se puntúa del 0 al 4, donde una suma de 0 puntos representa la discapacidad más grave y 48 representa la función normal. El cuestionario aborda el dolor, la función y la limitación de la función (216).

- **FAAM**

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

El cuestionario creado por Martin y colaboradores en 2005, junto con el método desarrollado por RobRoy L. y su equipo, tienen como objetivo común evaluar la función física en personas con trastornos musculoesqueléticos del pie y tobillo. Ambos instrumentos constan de 21 ítems, además de subescalas adicionales para actividades deportivas que incluyen 8 ítems. Estas herramientas presentan un índice de correlación intraclase (ICC) que varía entre 0.89 y 0.87. A pesar de su especificidad, ninguna de las dos herramientas muestra una correlación significativa con escalas que miden el dolor y la calidad de vida. Sin embargo, ambas son más eficaces para capturar los cambios en la función física asociados al pie y tobillo. Es relevante señalar que la herramienta desarrollada por Martin y su equipo ha sido validada en español (212–214).

1.13 TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL PIE

La deformación progresiva del pie, asociada a condiciones como hallux valgus y pie plano valgo, altera la distribución de presiones, aumentando el dolor al estar de pie o caminar (33,161,168,218). Esto provoca adaptaciones en la marcha, como la reducción de velocidad, aumento del tiempo de apoyo doble y cambios en la superficie de sustentación (157,175,187,212–217).

Estudios sugieren que pacientes con AR presentan modificaciones en la marcha, como una menor dorsiflexión para aliviar el dolor, afectando la longitud del paso y la velocidad (192). Aunque no se identifican factores específicos de AR en la marcha, se observa un mayor balanceo durante la misma en estos pacientes (224).

Pacientes con AR y dolor en los pies muestran mayores alteraciones en la marcha, con zancadas más cortas y menor tiempo de caminata (225). Se asocian dificultades en el control postural, equilibrio y mayor incidencia de caídas con cambios en la propiocepción, deterioro articular y limitaciones de movimiento (224,226).

La inflamación activa, medida por niveles de PCR, se relaciona con alteraciones en el equilibrio, sugiriendo una influencia en la propiocepción y el control postural (227). En pacientes con AR, las alteraciones en el equilibrio dinámico se atribuyen al deterioro

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

musculoesquelético, posiblemente influenciado por la inflamación, deformación articular y atrofia muscular (226).

El enfoque terapéutico recomendado por ACR y EULAR pone énfasis en las intervenciones farmacológicas. Aunque los avances en los DMARDb han mostrado una reducción en la actividad de la enfermedad, aún no se ha demostrado de manera concluyente si esta mejora clínica se traduce en beneficios específicos para los pies (167).

El tratamiento ortopodológico tiene como principales objetivos reducir el dolor y la discapacidad, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente. En este sentido, las ortesis deben estar orientadas a corregir las alteraciones biomecánicas y disminuir las presiones elevadas. Se ha constatado que los tratamientos personalizados son más eficaces que los estandarizados (222–224).

Al prescribir tratamientos ortopodológicos para pacientes con artritis reumatoide (AR), dos principios fundamentales se destacan: la implementación temprana, antes de que ocurra daño articular, y la recomendación de un enfoque personalizado (222,223,225).

La efectividad a largo plazo de estos tratamientos no está completamente clara, debido a que los estudios disponibles son limitados, heterogéneos y utilizan diversas variables, métodos de análisis y muestras poblacionales reducidas. Esta falta de uniformidad en la investigación puede no reflejar adecuadamente la complejidad de una enfermedad tan diversa como la AR, lo que constituye un sesgo importante. Aunque el dolor es un factor evaluado en la mayoría de los estudios, los cambios observados a corto plazo suelen ser leves y de poca relevancia clínica (226,227).

Según las revisiones sistemáticas de Clark et al. y Gijón-Noguerón et al., muchos estudios no logran establecer una relación clara entre el tipo de tratamiento ortopodológico y otros factores relevantes, como las articulaciones afectadas, la deformación del pie, la localización del dolor, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento farmacológico del paciente y el nivel de actividad de la enfermedad, entre otros parámetros que podrían influir en los resultados (226,227).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Adicionalmente, se han identificado factores externos a la enfermedad que están asociados con el uso de tratamientos ortopodológicos, como la aplicación de tratamientos estandarizados, el tipo de calzado habitual del paciente y el bajo cumplimiento terapéutico (159,223).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

JUSTIFICACIÓN

2 JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales, provocando dolor, rigidez y limitación funcional, lo que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes (25). Con una prevalencia estimada entre el 0.5% y el 1% de la población mundial, la AR tiene una incidencia significativamente mayor en mujeres, con una relación de 3 a 1 respecto a los hombres. En España, la incidencia es de 135 casos por cada 100,000 mujeres y 47 casos por cada 100,000 hombres, y factores genéticos juegan un papel importante en su desarrollo, con un riesgo entre tres y cinco veces mayor en familiares de pacientes diagnosticados (17,18,25,30,31)

Uno de los aspectos más relevantes de la AR es su afectación en el pie, donde aproximadamente el 90% de los pacientes experimentan dolor y deformidades en algún momento de la enfermedad. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las metatarsofalángicas y interfalángicas proximales, que, con la progresión de la enfermedad, pueden desarrollar deformidades significativas como el hallux abductus valgus, hallux rigidus, pie plano, y la subluxación dorsal de las articulaciones metatarsofalángicas en los radios menores. Estas deformidades no solo afectan la estructura y biomecánica del pie, sino que también generan trofismos dérmicos que derivan en hiperqueratosis y, en casos avanzados, úlceras por presión debido al aumento de la carga sobre áreas específicas del pie (31–35)

Diversos estudios han documentado la alta prevalencia de problemas en el pie en pacientes con AR. En un estudio de Vainio (1956), el 16% de los pacientes reportaba síntomas en pie y tobillo, con una prevalencia mayor en mujeres (91%) que en hombres (85%) (36,39). Además, investigaciones posteriores como las de Grondal et al. (2008) revelaron que el 86% de los pacientes presentaba problemas clínicos en el antepié y un 52% en el retropié (39). Más recientemente, Yano et al. (2018) observaron que el 71.3% de los pacientes con debut de la enfermedad en pie y tobillo experimentaban dolor en el pie (40)

El tratamiento farmacológico estándar para la AR incluye los FAMEs (Fármacos Modificadores de la Enfermedad) y FAMEd (biológicos), diseñados para controlar la

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

inflamación y modular la respuesta autoinmune (146). A pesar de la eficacia de estos tratamientos en la reducción de la inflamación y el daño articular, su efecto específico sobre las deformidades y el dolor en el pie no ha sido completamente estudiado. Además, la AR requiere de un enfoque multidisciplinario que incluye intervenciones podológicas como calzado a medida y órtesis personalizadas para mejorar la funcionalidad del pie y mitigar el dolor (46,148–150)

A pesar de los avances en el tratamiento de la AR, sigue habiendo una carencia de estudios que analicen específicamente el impacto de los FAMEd y FAMEs sobre la biomecánica del pie. La literatura actual no proporciona datos suficientes sobre cómo estos tratamientos combinados con intervenciones podológicas pueden mejorar la funcionalidad del pie y prevenir futuras complicaciones en pacientes con AR.

Este estudio se propone abordar esa brecha de conocimiento, evaluando los efectos de los tratamientos farmacológicos junto con las intervenciones podológicas en la mejora del dolor y la función del pie. Entender mejor cómo estos tratamientos pueden influir en el estado del pie permitirá optimizar el manejo clínico de la AR, mejorando la calidad de vida de los pacientes al aliviar los síntomas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

OBJETIVOS

3 OBJECTIVES

Main Objectives

- Analyze foot pain levels, quality of life, and activity levels in RA (Rheumatoid Arthritis) in relation to pharmacological treatment

Secondary Objectives

- Compare different pharmacological treatments concerning the scales used in the analysis of quality of life in RA patients.
- Compare different pharmacological treatments regarding pain levels in RA patients related to the foot
- Assess the relationship between pain and activity level in the disease in patients with biological treatments versus those without, concerning the foot

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Artículo 1

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

4 FOOT ANTHROPOMETRY MEASURES IN RELATION TO TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A LONGITUDINAL STUDY

(234)

. Healthcare (Basel). 2024 Aug 20;12(16):1656. doi: 10.3390/healthcare12161656.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Artículo 2

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

**5. UPDATE OF MODIFIED VERSION OF THE FOOT
FUNCTION INDEX TOOL SPANISH VERSION (FFI-Sp),
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS:
CROSS SECTIONAL STUDY**

(258)

Medicina 2024, 60(8), 1339; <https://doi.org/10.3390/medicina60081339>

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Artículo 3

6. ANALYSIS OF FOOT FUNCTION IN TERMS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL TREATMENTS IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A LONGITUDINAL STUDY

EN REVISIÓN

6.1 Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, autoimmune disease characterised by degenerative progression, multifactorial aetiology, and immunological pathogenesis. Its hallmark symptoms include joint pain and stiffness, leading to limitations in daily life activities (2,17). RA typically presents as symmetric polyarthritis with a gradual onset and progressive evolution, resulting in irreversible structural and functional deterioration (22), with anatomical deformity paralleling disease progression (17). The disease predominantly affects the hands and feet. Not only this, but it also leads to a reduction in quality of life (235), functional ability (93) and self-care (236), as well as causing gait alterations (225).

Early RA frequently manifests with distinctive foot joint involvement and pain, which continue with the disease progression (40), leading to significant physical and psychosocial impairment (238). Up to 90% of patients experience foot involvement, with the metatarsophalangeal and proximal interphalangeal joints being most commonly affected (32,41), exhibiting deformities such as Hallux Abductus Valgus (HAV) and claw toes (239). The midfoot, though less studied, is associated with advanced disease stages and decreased longitudinal arch height (32). The hindfoot presents valgus deviation (163) and a high incidence of tibiofibular talus joint involvement are noted both at diagnosis and in long-term disease (41).

Current pharmacological treatment with Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), such as methotrexate (MTX), includes synthetic drugs aimed at controlling inflammation and also includes biological agents designed to halt the autoimmune response (122). Initiating treatment in the early stages is crucial, with the therapeutic strategy

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

focusing on tight control of inflammation and disease activity (treat to target). Treatment can be independent or combined, with no first-choice therapy, it can also always be tailored to the clinical presentation and progression of the patient (154).

Treatment focused solely on inflammation is insufficient to prevent bone deterioration; however, targeted therapies (bDMARDs) aiming to inhibit key immune system components have shown clinical improvement and slowed bone erosion in patients (279). It is essential to point out that not all patients exhibit significant clinical response, and these treatments do not provide a definitive solution for RA (280). Adjuvant treatments include corticosteroids, with ongoing debate regarding their potential role in promoting (281) or preventing osteoporosis in RA patients (282). In addition, non-pharmacological therapies are used, such as physiotherapy (283), physical exercise (284), psychological interventions (285), and foot orthoses (286), which are employed to address anatomical regions and clinical manifestations of RA.

To our knowledge, the impact of RA pharmacological treatments on foot function has not been evaluated. This novel article addresses this gap, offering new insights into the relationship between existing therapies and foot function, enhancing our understanding of the disease, and suggesting potential benefits for the functional ability of the patients. The aim of our study was to explore foot function in patients with RA in terms of different pharmacological treatments received over a five-year period.

6.2 Methods

6.2.1 Patients and Study Design

A longitudinal study where data collection periods were from the 15th of January to the 15th of June 15 in 2018, and from the 15th of March to the 15th of July 15 in 2023.

In 2018, an observational study was carried out at the Rheumatology Service of the University Hospital Virgen de las Nieves in Granada (Spain), involving a cohort of 246 patients experiencing foot pain and diagnosed with RA according to the 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria (endorsed by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism) (77). In 2023, the study was repeated with 206

of the previously included 246 participants. Participants were excluded if they refused to participate or if they presented inability to stand or walk, foot or ankle surgery after June 2018, significant change in treatment or dementia.

The exclusion criteria applied in 2018 were: presence of concomitant musculoskeletal diseases, central or peripheral nervous system diseases, or endocrine disorders (i.e. diabetes mellitus). Patients with RA meeting the inclusion criteria were contacted by the Rheumatology Service at Virgen de las Nieves Hospital (Granada, Spain) provided with an information sheet, and invited to participate in the study. Consenting individuals were interviewed and provided with detailed study information. All participants provided signed informed consent prior to the interview.

6.2.2 Data Collection

Demographic characteristics recorded of the patients included age, gender, disease duration, and current therapy. Clinical data were obtained using the Spanish version of the Foot Function Index (FFI-Sp) (264), a questionnaire consisting of 23 questions, where a Likert scale ranging, from 0 to 10, is used to evaluate three domains: pain, functionality, and physical activity. In this Spanish adapted version for patients with RA, the total score ranges from 0 to 100, where a score of 0 indicates positive outcomes and a score closer to 100 represents more negative outcomes. Also, the Visual Analogue Scale for pain (VAS pain), both general and specific to the foot (265) were used as a control measure and for correlation with the FFI-Sp.

6.2.3 Procedure

Two researchers (A.R.C. and M.G.G.) conducted independent interviews to gather data. The clinical interviews took place in a designated room, where participants completed the FFI-Sp.

Pharmacological treatment data were categorized into: I MTX, II MTX plus biological treatments (including all variables), III biological treatment alone, and IV other, which is a miscellaneous group comprising patients with diverse treatments, such as patients who had failed the previous treatments previously described or who had achieved remission and

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

were currently without pharmacological treatment. Corticosteroids were rejected as a pharmacological group since they were used in all groups in situations of increased disease activity. Changes in body mass index (BMI), Foot Posture Index (FPI) and Disease Activity Score (DAS-28) between 2018 and 2023 were analysed as confounding variables.

6.2.4 Statistical Analysis

Descriptive statistics of the variables were obtained and the normality of their distribution was confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test. Between-group differences in variables at each time point were explored by ANCOVA, using baseline data as a covariate. Within-group differences were examined with paired Student's t-tests. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Differences in demographic and baseline characteristics among the groups receiving different pharmacological treatments were assessed using one-way ANOVA (for continuous variables) or Chi-square tests (for categorical variables) to ensure comparability at baseline.

The main analysis involved comparing the mean changes from baseline to the end of the study period for both 2018 and 2023 across the four treatment groups. Given the longitudinal nature of the study and the repeated measurements on each participant, a mixed-model ANOVA was employed. This model included treatment group, time (baseline vs. end), and the treatment-time interaction as fixed effects, with patients as random effects to account for the repeated measures.

Post-hoc analyses with Bonferroni correction were performed to identify pairwise differences between treatment groups while controlling for Type I error due to multiple comparisons.

For all tests, a two-tailed p value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were conducted using SPSS v.26.

6.3 Results

The study sample comprised 206 patients with an average age of 58.32 (SD 12.43) years and a mean disease duration of 15.28 (SD 10.38) years. The BMI in 2018 was 27.21(5.9) and 26.68(5.54) in 2023 (p value=0.106). The disease activity measured by the DAS-28 was 2.7(0.38) in 2018 and 2.1(0.45) in 2023 (p=0.237), without changes between groups.

The analysis of the FFI total and across its domains of pain, disability, and activity revealed significant differences only in the pain domain (p=0.011), with a trend toward worsening over time observed in the other domains. Notably, MTX treatment showed improvement in the pain domain (decreasing from 45.76 in 2018 to 40.43 in 2023) (Table 1).

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Tabla 9. Table 1 Mean values (and coefficient of variation) of the MTX, Bio, MTX+Bio and "Other groups" FFI scores and the results of using Student's t-test for independent samples.

		2018	2023	
		Mean (SD)	Mean (SD)	p value
FFI Total	N			
	MTX (42)	42.16(24.1)	41.1(22.7)	0.077
	Bio (115)	41.68(28)	47.13(26.1)	
	MTX+Bio (33)	37.58(24.9)	43.97(23.3)	
Other (16)	38.59(22.2)	52.96(20.3)		
FFI Pain score	MTX (42)	45.76(22.9)	40.43(20.8)	0.011
	Bio (115)	41.48(26.7)	47.20(26.7)	
	MTX+Bio (33)	40.09(25.07)	48.55(20.1)	
	Other (16)	39.19(21.7)	50.81(19.9)	
FFI Disability score	MTX (42)	42.79(27.4)	37(25.8)	0.301
	Bio (115)	43(30.2)	42.43(27.2)	
	MTX+Bio (33)	37.67(27.4)	38.15(27.9)	
	Other (16)	42(26.1)	51.06(21.8)	
FFI Activity score	MTX (42)	8.43(9.9)	11.12(11.8)	0.077
	Bio (115)	11.9(13.7)	12.43(10.9)	
	MTX+Bio (33)	8.67(9.4)	10.3(9.8)	
	Other (16)	7.56(8.9)	16.63(12.4)	

FFI: Foot Function Index; MTX: methotrexate, Bio: biological disease modifying antirheumatic drugs; SD: standard deviation.

The analysis across the various domains of the FFI from 2018 to 2023 showed:

Total FFI scores and scores within the domains of disability and activity demonstrated trends toward deterioration over time, although these were not statistically significant. However, the pain domain under methotrexate treatment showed a statistically significant improvement.

No significant differences were observed in bias variables such as gender, age, and disease duration, suggesting that these factors did not influence the observed trends.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

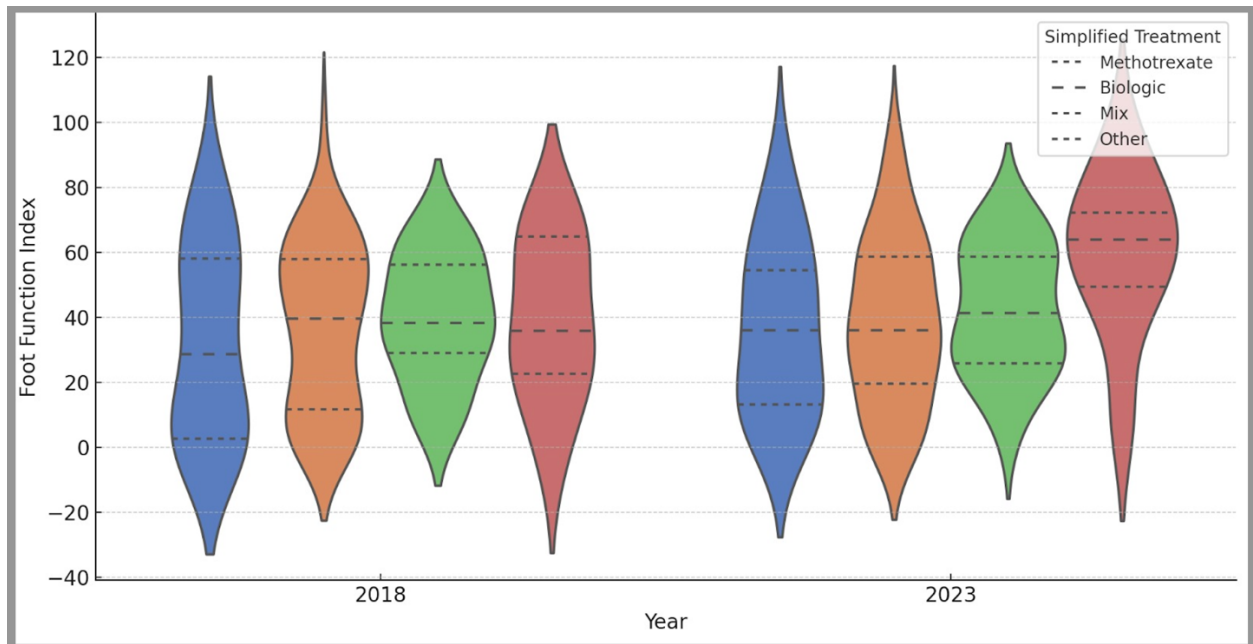


Fig. 9 Comparative Analysis violin plot of Foot Function Index (FFI) and domains changes by Pharmacological Treatment Categories in Rheumatoid Arthritis Patients, 2018 vs. 2023

Figure 1 presents a violin plot illustrating the distribution of FFI changes for the included groups of the different pharmacological treatments between 2018 and 2023. Each subplot represents one treatment category, displaying the FFI change distribution on the y-axis. The split violin plot visually compares the data between the two periods of time, indicating variations in foot function related to the pharmacological treatment over the study period.

6.4 Discussion

The primary objective of this study was to investigate foot function in patients with RA based on the administered treatments over a five-year period.

The FFI scores and its sub-levels observed in the present study cohort align with those reported by Inoue E. et al., reporting an increase in FFI associated with age and disease activity level (287). Schneider W. et al. (2016) found that both the total FFI and its subscales for pain and disability showed a non-uniform increase with age, marginally higher in females, in a healthy population (288). Compared to these studies, the findings presented in this study did not show significant changes related to age, disease activity, or gender.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

The presented results indicated that pharmacological treatments do not improve or maintain foot function, showing higher overall FFI scores and sub-levels. MTX was the only treatment exhibiting a non-statistically significant decrease in its values compared to other treatments, which saw increases across all levels.

Combined treatments (biologic + MTX) demonstrated lower values than monotherapy treatments in both 2018 and 2023, except in the FFI pain sub-level, where they showed similar values. The increase from 2018 to 2023 in this group was greater than in the monotherapy groups.

Combined pharmacological treatments are posited to facilitate more rapid and effective achievement of disease remission, enhancing the overall treatment efficacy. However, achieving remission, as denoted by a score of DAS28 on the designated scale, does not singularly dictate the progression or mitigation of foot function loss (249). This is a crucial consideration, as foot function significantly impacts patient mobility and quality of life. Notably, current methods for assessing disease activity often overlook the involvement of foot joints. This oversight introduces a significant bias in our understanding and evaluation of treatment outcomes. The exclusion of foot joints from activity assessments could obscure the full impact of the disease on patient mobility and underrepresent the benefits of treatments that might specifically improve foot function.

Consequently, there is a pressing need for the integration of comprehensive foot joint evaluations into disease activity assessment protocols to ensure a holistic understanding of treatment efficacy and patient well-being. This approach would enable a more nuanced assessment of therapeutic outcomes, highlighting the importance of targeting both disease remission and the preservation of foot function to optimize patient care strategies.

Patients categorized within the 'Other' group, which encapsulates those subjected to a variety of treatments owing to unsuccessful drug therapies or challenges in identifying a pharmacological approach that effectively induces remission, consistently reported the highest FFI values. The experiences of this group are particularly telling, illustrating not just a numerical increase in FFI scores but a significant escalation in functional impairment

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

over a span of five years. This trend underscores the profound impact of treatment failures on patient well-being, both physically and psychologically. The difficulties encountered in this patient subset highlight the complexities of managing RA, where a one-size-fits-all treatment strategy is often inadequate. A comprehensive study by Conigliaro et al. explores the multifaceted repercussions of failed pharmacological treatments on patients with RA, providing insightful data on the escalation of FFI scores in relation to treatment efficacy and patient-reported outcomes. This work corroborates the critical need for personalized treatment plans that go beyond achieving remission to address the comprehensive functional and emotional needs of patients (289).

Longitudinal studies examining RA treatment in relation to osteoarticular deterioration progression, such as the study by Levitsky A. et al. (2015), found that patients responding to combined treatments (bDMARDs + MTX) had less radiographic progression than monotherapy patients at two and five years, suggesting long-term benefits of combined therapy (290). Unlike monotherapies, combined treatments (bDMARDs + MTX) initiated at disease diagnosis lead to remission and halt joint damage more quickly. However, these treatments presented an impact in the short-term joint deterioration without necessarily affecting pain and function levels.

The results from the present study differ, showing that long-term foot function deterioration in the combined treatment group (biologic DMARDs + MTX) equals that of disability and physical activity levels in monotherapy treatments and is significantly worse compared to MTX alone (249,291).

Osteoarticular damage in RA contributes to deformity, directly linked to increased pain and foot function deterioration (292,293). Otter S.J. et al. concluded that foot pain in RA patients is associated with disease duration, stiffness, and numbness, with treatment and age not significantly related (294).

High pain levels are predictive of long-term disability in RA patients (295,296). In the longitudinal study by Andersson M. et al. from the early 2000s, disability levels were directly related to activity level, pain, radiological progression, and aging, not to the assigned

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

treatment, noting that the era marked the beginning of biologic treatments with differing therapies and recommendations (297).

Activity limitation results support recent systematic reviews, finding that functional incapacity, stiffness, and age are determinants of physical activity in RA patients (298,299).

To our knowledge, this is the first study to examine the impact of pharmacological treatment on foot function in RA patients over five years. Overall results tend to increase but are not statistically significant.

Strengths

This is a novel study correlating treatment with foot function over a substantial five-year period with a large sample size and the need for personalized, multidisciplinary approaches in treating patients with failed pharmacological interventions, emphasizing improved foot function and mobility as crucial outcomes beyond achieving remission.

Limitations

Standardized evaluation methods for activity control do not include foot joints, potentially overlooking a critical aspect of RA management and patient quality of life.

6.5 Conclusions

This five-year longitudinal study shows relevant data on the correlation between drug treatments and foot function in patients with RA. The present study shows that while pharmacological interventions, particularly combined treatments (biologic DMARDs + MTX), are pivotal in managing RA, their impact on foot function does not mirror the clinical remission often observed. MTX alone showed a non-statistically significant trend towards improving foot function, distinguishing it from other treatment strategies that demonstrated either a decline or no improvement in foot function. The 'Other' treatment group, characterized by heterogeneous treatments due to previous treatment failures, exhibited the most considerable deterioration in foot function over the study period. This research highlights the necessity for incorporating foot-specific evaluations into standard RA

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

treatment and assessment protocols to fully understand and address the multifaceted impacts of RA on mobility and quality of life of the patients.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El presente estudio ha arrojado importantes hallazgos en relación con el impacto de los tratamientos farmacológicos, tanto biológicos como convencionales, sobre la funcionalidad del pie en pacientes con artritis reumatoide (AR). Hasta el momento, este aspecto no ha sido objeto de atención suficiente en la literatura médica, a pesar de que los pies son una de las áreas más frecuentemente afectadas por esta enfermedad. La AR puede provocar cambios severos en las articulaciones del pie, lo que repercute significativamente en la movilidad y, en última instancia, en la calidad de vida de los pacientes. A lo largo del seguimiento de cinco años de este estudio, se ha constatado que, aunque los pacientes tratados con fármacos biológicos en combinación con metotrexato (MTX) experimentaron mejoras considerables en términos de reducción del dolor y de las deformidades estructurales del pie, las mejoras observadas en la funcionalidad general de esta área fueron más limitadas de lo esperado. Este hallazgo es particularmente relevante, ya que plantea que la reducción del dolor no siempre se traduce en una mejora proporcional en la funcionalidad, lo cual es una suposición que se da por hecha en muchos tratamientos y que, sin embargo, no siempre se refleja en la práctica clínica.

Uno de los hallazgos más destacables de este estudio es que, a pesar de una disminución significativa del dolor en los pies y una reducción de las deformidades estructurales, las mejoras en la capacidad funcional para realizar actividades diarias, como caminar o moverse sin dolor, fueron relativamente modestas. Esto pone de relieve la disociación que a menudo existe entre la remisión clínica de la enfermedad y las mejoras funcionales en áreas específicas del cuerpo, como los pies. Aunque en otros estudios se ha señalado esta falta de correspondencia entre los indicadores clínicos generales de la AR y la funcionalidad de las extremidades inferiores, este trabajo lo refuerza de manera directa al centrar su análisis en los pies, una zona que históricamente ha sido menos considerada en las evaluaciones globales de la actividad de la AR, como el índice DAS28, que excluye las articulaciones del pie de su cálculo.

En este sentido, cabe subrayar que el índice DAS28, que es una de las herramientas más comúnmente utilizadas para evaluar la actividad de la AR, no incluye las articulaciones del pie en su evaluación. Esto ha llevado a que, en muchas ocasiones, se subestime el impacto

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

de la enfermedad sobre la funcionalidad del pie, lo que puede derivar en un manejo incompleto o inadecuado del paciente. La exclusión de las articulaciones del pie de este índice es una limitación importante, dado que estas articulaciones son frecuentemente afectadas por la AR y su deterioro puede tener un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes. Este estudio refuerza la necesidad de desarrollar herramientas de evaluación más integrales que tomen en cuenta todas las articulaciones y, en particular, aquellas que tienen una mayor influencia sobre la capacidad funcional y la movilidad del paciente.

Otro de los aspectos clave de este estudio es la comparación entre los distintos tratamientos farmacológicos. Los pacientes que recibieron una combinación de metotrexato (MTX) y fármacos biológicos fueron los que experimentaron las mayores mejoras en términos de reducción de las deformidades estructurales en los pies. Este hallazgo sugiere que la combinación de estos dos tipos de tratamientos es particularmente eficaz para frenar el avance del daño estructural en las articulaciones del pie. Sin embargo, en lo que respecta a la funcionalidad del pie, los resultados no fueron tan concluyentes. De hecho, los pacientes que recibieron solo MTX mostraron, en algunos casos, mejoras funcionales más consistentes que aquellos que recibieron tratamientos combinados. Esto plantea una serie de preguntas y abre nuevas líneas de investigación en torno a la relación entre la inflamación y la funcionalidad. Es posible que, si bien los tratamientos combinados son efectivos para reducir la inflamación y prevenir el daño estructural, no siempre sean suficientes para restaurar completamente la función del pie. En este contexto, se hace evidente que los tratamientos farmacológicos deben ser complementados con otras intervenciones, como la fisioterapia, el uso de ortesis o incluso intervenciones quirúrgicas en algunos casos, para optimizar los resultados en términos de funcionalidad.

Este estudio también aporta una nueva perspectiva al destacar la importancia de incluir la evaluación específica de los pies en los protocolos de seguimiento de la AR. Tradicionalmente, el manejo de la AR ha estado centrado en el control de la inflamación y la prevención del daño estructural en las articulaciones, pero este enfoque, aunque fundamental, resulta incompleto si no se considera la funcionalidad del pie como un criterio clave de evaluación. La capacidad de los pacientes para realizar sus actividades diarias sin dolor ni limitaciones en los pies debe ser un aspecto central en la valoración de la efectividad de los tratamientos. Este estudio demuestra que, aunque la reducción del dolor y la

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

preservación de la estructura del pie son logros importantes, no son suficientes por sí solos para mejorar la calidad de vida de los pacientes. La evaluación funcional del pie debe ser un componente indispensable en el seguimiento de los pacientes con AR, particularmente dado que muchas de las herramientas de evaluación actuales, como el DAS28, no reflejan adecuadamente el estado de los pies.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, cabe señalar que existen pocos métodos de evaluación consensuados y específicos para la función del pie en pacientes con AR. Esta falta de herramientas estandarizadas dificulta la comparación de los resultados de este estudio con otros trabajos de investigación y resalta la necesidad de desarrollar y validar métodos de evaluación más específicos para esta población. Además, el estudio no logró controlar completamente algunas variables que podrían haber influido en los resultados, como el uso de calzado adecuado o la adherencia a programas de fisioterapia. Estos factores son de suma importancia, ya que el uso de un calzado inadecuado o la falta de adherencia a la fisioterapia pueden influir significativamente en la funcionalidad del pie y en la percepción del dolor por parte del paciente. Aunque estas variables no pudieron ser controladas de manera estricta en este estudio, es importante considerarlas en futuros trabajos de investigación.

A pesar de estas limitaciones, los resultados de este estudio subrayan la necesidad de adoptar un enfoque multidisciplinario en el manejo de la AR, especialmente en lo que respecta a la salud del pie. Si bien los tratamientos farmacológicos son fundamentales para controlar la inflamación y prevenir el daño estructural, no son suficientes para garantizar una plena recuperación funcional. La fisioterapia, el uso de ortesis, las intervenciones podológicas y el calzado adaptado deben ser componentes esenciales en el tratamiento de estos pacientes. Un enfoque integral que combine el tratamiento médico con el cuidado podológico puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, mejorando su movilidad y reduciendo el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo.

Finalmente, este estudio refuerza la importancia de ampliar los criterios de evaluación en los pacientes con AR, considerando tanto la remisión clínica como la mejora funcional. Aunque los tratamientos biológicos han demostrado ser altamente efectivos en términos de control de la enfermedad y prevención de deformidades estructurales, no son suficientes

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

por sí solos para mejorar la funcionalidad del pie. En consecuencia, es fundamental adoptar un enfoque personalizado y multidisciplinario que incluya tanto intervenciones farmacológicas como terapias físicas y podológicas. Este enfoque holístico es esencial para garantizar una mejor calidad de vida para los pacientes con AR y para reducir el riesgo de discapacidad a largo plazo.

En resumen, este estudio aporta una perspectiva valiosa al subrayar la importancia de considerar tanto la remisión clínica como la funcionalidad del pie en la evaluación y tratamiento de la AR. Los tratamientos farmacológicos, aunque efectivos, deben ser complementados con intervenciones adicionales para optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La integración de un enfoque multidisciplinario que contemple todas las dimensiones de la enfermedad es esencial para proporcionar una atención integral y mejorar los resultados funcionales en los pacientes con AR.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONS

Pharmacological treatments, such as DMARDs and biologics, are effective in reducing inflammation and foot pain in RA (Rheumatoid Arthritis) patients, although their effectiveness varies among individuals.

Patients who received combination therapies, such as DMARDs along with MTX (Methotrexate), showed greater improvements in quality of life compared to those on monotherapies.

Combination therapies were more effective in reducing foot pain, particularly with the combination of biologics and MTX.

Patients who received biological treatments experienced greater pain reduction and an increase in their physical activity capacity compared to those who did not use them.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

9. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

El estudio realizado sobre el impacto de los tratamientos biológicos y convencionales en la función del pie de pacientes con artritis reumatoide (AR) ha proporcionado resultados relevantes, pero es importante reconocer algunas limitaciones que podrían influir en la interpretación de los mismos. Una de las limitaciones más destacadas es la carencia de métodos de evaluación ampliamente consensuados y específicos para medir la función del pie en pacientes con AR. Aunque se utilizaron herramientas validadas como el Foot Function Index (FFI) y la Escala Visual Analógica (VAS) para evaluar el dolor y la funcionalidad del pie, estas no han sido diseñadas específicamente para capturar de manera detallada las afectaciones particulares que la AR provoca en los pies. Esto complica la comparabilidad de los resultados con otros estudios, ya que muchas investigaciones no abordan la función del pie o no emplean métodos estandarizados de evaluación. La falta de instrumentos específicos limita el alcance de los hallazgos y plantea la necesidad de desarrollar herramientas más adecuadas para esta población.

Adicionalmente, aunque este estudio cuenta con una muestra longitudinal que proporciona datos sólidos, sería beneficioso contar con un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados centrados específicamente en evaluar los efectos de los tratamientos biológicos sobre la estructura y funcionalidad del pie en pacientes con AR. Estudios futuros deberían enfocarse en integrar evaluaciones más precisas sobre la función del pie, complementando los tratamientos farmacológicos con intervenciones no farmacológicas como la fisioterapia y el uso de ortesis personalizadas.

Otra limitación importante es que no se pudieron controlar completamente ciertas variables externas que podrían haber influido en la funcionalidad del pie, tales como el uso de calzado adecuado, la adherencia de los pacientes a programas de fisioterapia y la práctica regular de ejercicio físico. Estos factores, que tienen un impacto directo en la funcionalidad del pie, no fueron abordados de manera exhaustiva, lo que podría haber introducido ciertos sesgos en los resultados obtenidos. En futuras investigaciones, sería esencial realizar un seguimiento más detallado de estas variables para obtener conclusiones más precisas sobre la efectividad de las intervenciones en la mejora de la función del pie.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Asimismo, aunque el estudio mostró que los tratamientos biológicos pueden ayudar a reducir el dolor y a disminuir la progresión de las deformidades en el pie, los resultados en términos de recuperación funcional fueron más limitados. Esto sugiere que la reducción del dolor no siempre se traduce en una mejora significativa de la capacidad funcional, lo que subraya la necesidad de enfoques terapéuticos más amplios y multidisciplinarios. En esta línea, sería recomendable que futuros tratamientos no solo se centren en controlar el dolor y la inflamación, sino que también incluyan estrategias que promuevan la funcionalidad del pie de manera integral, mediante la inclusión de fisioterapia específica, el uso de dispositivos ortopédicos personalizados y programas de rehabilitación orientados a mejorar la capacidad funcional.

En resumen, aunque este estudio aporta información valiosa sobre el impacto de los tratamientos biológicos en la función del pie de pacientes con AR, es evidente que se requiere más investigación para abordar las limitaciones metodológicas observadas. Es fundamental que futuros ensayos clínicos aleatorizados a mayor escala incluyan evaluaciones más detalladas de las intervenciones no farmacológicas, como la fisioterapia, los ejercicios de fortalecimiento, y la elección adecuada del calzado, con el fin de optimizar los resultados funcionales y mejorar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo. Además, se sugiere la inclusión de evaluaciones más frecuentes y detalladas del estado funcional del pie, para permitir la detección temprana de deterioros y facilitar intervenciones personalizadas más efectivas. Finalmente, sería valioso estudiar la interacción entre los tratamientos farmacológicos y los abordajes físicos y ortopédicos, con el objetivo de definir combinaciones de terapias que maximicen los beneficios para la funcionalidad y la salud del pie en pacientes con AR.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bircher J. Towards a dynamic definition of health and disease. *Med Health Care Philos* [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 Jan 2];8(3):335–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11019-005-0538-y>
2. Reinoso-Cobo A, Anttila P, Ortega-Avila AB, Cervera-Garvi P, Lopezosa-Reca E, Marchena-Rodriguez A, et al. Morpho-structural characteristics of feet in patients with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 14];18(11):2269. Available from: [/pmc/articles/PMC8100651/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810065/)
3. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Oct 27];3 Suppl 3(Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18988698/>
4. Rouvière H, Delmas V, Delmas A. ROUVIERE Anatomía 11va Ed T3. Elsevier Masson [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 27];3(11):328–36. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-anatomia-humana-descriptiva-topografica-y-funcional-t-3-mie-mbros-11-ed/9788445813157/1024590>
5. RODRIGUEZ OFC. Texto de Anatomía Humana Práctica. Anatomía Humana Práctica [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Oct 27]; Available from: https://www.academia.edu/40919340/Texto_de_Anatom%C3%ADa_Humana_Pr%C3%A1ctica
6. García-Porrero JA. Anatomía humana / J. A. García-Porrero, J. M. Hurlé. Hurlé JM, editor. 2020;
7. Pró PP. b027-tap.qxd. [cited 2023 Oct 27]; Available from: www.medicapanamericana.com/anatomiaclinica/prowww.medicapanamericana.com/anatomiaclinica/prob027-tap.qxd10/4/1111:48AM
8. Anatomia Con Orientación Clínica - H. Lippert - 4ta Ed - 2005 - (Marban) | PDF [Internet]. [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://es.scribd.com/document/170559620/Anatomia-con-Orientacion-Clinica-H-Lippert-4ta-Ed-2005-Marban>
9. Schett G, Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Oct 27];8(11):656–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23007741/>
10. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Chondrocytes. Arthritis Res Ther* [Internet]. 2007 [cited 2023 Oct 27];9(5):220. Available from: [/pmc/articles/PMC2212563/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/170559620/)
11. Ralphs JR, Benjamin M. The joint capsule: structure, composition, ageing and disease. *J Anat* [Internet]. 1994 Jun [cited 2023 Oct 27];184(Pt 3):503. Available from: [/pmc/articles/PMC1259958/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1259958/)
12. Terčič D, Božič B. The basis of the synovial fluid analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 27];39(12):1221–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11798081/>
13. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Oct 27];63(1):17–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770586/>
14. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Oct 27];1(6):461–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015907/>
15. Kelley WN(1939), Firestein GS. Tratado de reumatología.

16. Tena X. Crítica de libros. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 Nov;7(6):423. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X11002531>
17. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. *Medicine* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Mar 13];12(28):1615–25. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-artritis-reumatoide-articulo-S0304541217300434>
18. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2022 Mar 13];388(10055):2023–38. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616301738/fulltext>
19. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014 Feb 1;48–49:26–30.
20. Martins P, Fonseca JE. How to investigate: Pre-clinical rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Aug 1;33(4):101438.
21. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012 Dec;51(SUPPL. 6).
22. Sharif K, Sharif A, Jumah F, Oskouian R, Tubbs RS. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clinical Anatomy* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Apr 25];31(2):216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28833647/>
23. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36.
24. Chruściak M, Kowalik I, Chruściak T, Wisłowska M. The Assessment of the Quality of Life in Patients with Rheumatoid Foot. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2023 Aug 20 [cited 2024 Jan 2];19(1):83–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986529/>
25. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2022 Mar 13];27(SUPPL. 1):S18–24. Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X98000382/fulltext>
26. Cojocararu M, Mihaela COJOCARU I, Silosi I, Doina VRABIE C, Tanasescu R. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis*. Vol. 5, 286 *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2010.
27. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide*.
28. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases: An overview and relevant nomenclature [Internet]. Vol. 40, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014 [cited 2021 May 1]. p. 569–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437278/>
29. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 13];4(Suppl 3):S265. Available from: </pmc/articles/PMC3240153/>
30. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2022 Mar 13];73(7):1316–22. Available from: <https://ard.bmj.com/content/73/7/1316>
31. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 12];4(Suppl 3):S265. Available from: </pmc/articles/PMC3240153/>

32. Stolt M, Suhonen R, Leino-Kilpi H. Foot health in patients with rheumatoid arthritis—a scoping review. *Rheumatology International* 2017 37:9 [Internet]. 2017 Mar 21 [cited 2022 Mar 13];37(9):1413–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-017-3699-0>
33. Onodera T, Nakano H, Homan K, Kondo E, Iwasaki N. Preoperative radiographic and clinical factors associated with postoperative floating of the lesser toes after resection arthroplasty for rheumatoid forefoot deformity. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2022 Mar 13];20(1):1–7. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2462-y>
34. Knupp M, Skoog A, Törnkvist H, Ponzer S. Triple arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2022 Mar 13];29(3):293–7. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.3113/FAI.2008.0293?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
35. Yano K, Ikari K, Nakayama M, Sakuma Y, Imamura H, Tobimatsu H, et al. The impact of hindfoot deformities for the recurrence of hallux valgus after joint-preserving surgeries for rheumatoid forefoot deformities. *Foot and Ankle Surgery*. 2019 Jun 1;25(3):348–53.
36. Fukushi JI, Nakashima Y, Okazaki K, Yamada H, Mawatari T, Ohishi M, et al. Outcome of joint-preserving arthroplasty for rheumatoid forefoot deformities. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 13];37(3):262–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1071100715609981>
37. Minaker K, Little H. Painful feet in rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J*. 1973;109(8):724–30.
38. Kirkup JR, Vidigal E, Jacoby RK. The hallux and rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand* [Internet]. 1977 [cited 2022 Apr 18];48(5):527–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/596151/>
39. Grondal L, Tengstrand B, Nordmark B, Wretenberg P, Stark A. The foot: still the most important reason for walking incapacity in rheumatoid arthritis: Distribution of symptomatic joints in 1,000 RA patients. *New Pub: Medical Journals Sweden* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Apr 18];79(2):257–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17453670710015067>
40. Yano K, Ikari K, Inoue E, Sakuma Y, Mochizuki T, Koenuma N, et al. Features of patients with rheumatoid arthritis whose debut joint is a foot or ankle joint: A 5,479-case study from the IORRA cohort. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 18];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306126825/>
41. Lee SW, Kim SY, Chang SH. Prevalence of feet and ankle arthritis and their impact on clinical indices in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2019 Sep 11 [cited 2022 Apr 18];20(1):1–7. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2773-z>
42. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality [Internet]. Vol. 12, *Current Rheumatology Reports*. *Curr Rheumatol Rep*; 2010 [cited 2021 Apr 25]. p. 379–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645137/>
43. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijlsbouts AM, Van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Apr 25];62(3):362–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391482/>
44. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Apr 25];56(11):3583–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968923/>
 45. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(6):1–13.
 46. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003 423:6937 [Internet]. 2003 May 15 [cited 2022 Mar 26];423(6937):356–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature01661>
 47. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 May 1];122(5):1791–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22505457/>
 48. Moradi-Lakeh M, Forouzanfar MH, Vollset SE, El Bcheraoui C, Daoud F, Afshin A, et al. Burden of musculoskeletal disorders in the Eastern Mediterranean Region, 1990–2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Apr 25];76(8):1365–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209629/>
 49. Kiadaliri AA, Kristensen LE, Englund M. Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990–2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015. <https://doi.org/10.1080/0300974220171314002> [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2022 Mar 13];47(2):1–101. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009742.2017.1314002>
 50. (PDF) Pathophysiology, treatment and experimental models of rheumatoid arthritis [Internet]. [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/288656955_Pathophysiology_treatment_and_experimental_models_of_rheumatoid_arthritis
 51. Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *J R Soc Med* [Internet]. 2004 [cited 2023 Oct 12];97(9):421. Available from: </pmc/articles/PMC1079582/>
 52. Van Der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: Does it reflect outcome? Does it reflect treatment? [cited 2023 Oct 12]; Available from: <http://ard.bmj.com/>
 53. Scott DL, Coulton BL, POPERT From St Bartholomew AJ, Smithfield W. Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1986 [cited 2023 Oct 12];45:373–8. Available from: <http://ard.bmj.com/>
 54. Dirven L, Van den broek M, Kroon HM, Grillet BAM, Han KH, Kerstens PJSM, et al. Large-joint damage in patients with early rheumatoid arthritis and its association with treatment strategy and damage of the small joints. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Oct 12];51(12):2262–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230784262_Large-joint_damage_in_patients_with_early_rheumatoid_arthritis_and_its_association_with_treatment_strategy_and_damage_of_the_small_joints
 55. Mcinnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.
 56. Nicole JA, Iván GA. Immunopathogenesis of autoimmune diseases. *Revista Medica Clinica Las Condes* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2023 Oct 12];23(4):464–72. Available from:

- https://www.researchgate.net/publication/272995245_Inmunopatogenia_de_las_enfermedades_autoinmunes
57. Li S, Yu Y, Yue Y, Zhang Z, Su K. *Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis*. 2013;
 58. Benagiano G, Benagiano M, Bianchi P, D'Elios MM, Brosens I. Contraception in autoimmune diseases. Vol. 60, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 111–23.
 59. Bas DB, Su J, Wigerblad G, Svensson CI. Pain in rheumatoid arthritis: models and mechanisms. *Pain Manag*. 2016 May;6(3):265–84.
 60. Walsh DA, McWilliams DF. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2012 Dec 30 [cited 2023 Oct 12];16(6):509–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-012-0303-x>
 61. Roche PA, Klestov AC, Heim HM. Description of stable pain in rheumatoid arthritis: a 6 year study. *J Rheumatol*. 2003;30(8).
 62. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: Mechanisms, diagnosis and treatment [Internet]. Vol. 8, *Nature Reviews Rheumatology*. Nat Rev Rheumatol; 2012 [cited 2021 Apr 25]. p. 656–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23007741/>
 63. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes [Internet]. Vol. 9, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central; 2007 [cited 2021 May 1]. p. 220. Available from: </pmc/articles/PMC2212563/>
 64. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus and rheumatoid arthritis: Historic and pathophysiological evolution. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 May 1];26(2):118–28. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232019000200118&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 65. Woolley DE, Crossley MJ, Evanson JM. Collagenase at Sites of Cartilage Erosion in the Rheumatoid Joint. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1977 Jul 1 [cited 2023 Oct 14];20(6):1231–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780200612>
 66. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Groenendael JHLM, Mallée C, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 May 1];68(3):330–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375540/>
 67. Jones EA, English A, Henshaw K, Kinsey SE, Markham AF, Emery P, et al. Enumeration and Phenotypic Characterization of Synovial Fluid Multipotential Mesenchymal Progenitor Cells in Inflammatory and Degenerative Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):817–27.
 68. Sahatçiu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kërliu S, Rexhepi M. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 26];10(1):26–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20192927/>
 69. Cojocarú M, Cojocarú IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Oct 14];5(4):286. Available from: </pmc/articles/PMC3152850/>
 70. Zhang C, Wu X, Yuan Y, Xiao H, Li E, Ke H, et al. Effect of solution-focused approach on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: A quasi-experimental study. *Front Psychol* [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2024 Jan 2];13. Available from: </pmc/articles/PMC9792673/>

71. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. [cited 2023 Oct 14]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/10/1785/1791600>
72. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. [cited 2023 Oct 14]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/12/2136/1800940>
73. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: Overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2005 Oct 15;53(5):697–702.
74. Santos EJM, Duarte C, Da Silva JAP, Ferreira RJO. The impact of fatigue in rheumatoid arthritis and the challenges of its assessment. [cited 2023 Oct 14]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology>
75. Nikolaus S, Bode C, Taal E, Van De Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jul;65(7):1128–46.
76. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadoniene J, Gossec L, Hansen TM, et al. Reevaluation of the Role of Duration of Morning Stiffness in the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2023 Oct 14];36(11):2435–42. Available from: <https://www.jrheum.org/content/36/11/2435>
77. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
78. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016 Jan 1;68(1):1–26.
79. Vonkeman HE, Van De Laar MAFJ. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: How are they performing? [Internet]. Vol. 25, *Current Opinion in Rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2013 [cited 2021 May 1]. p. 354–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23492742/>
80. Autoanticuerpos en la artritis reumatoide [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-pdf-13040339>
81. Abdelzaher MG, Finzel S, Abdelsalam A, Enein AF, Abdelsalam N. Ankle and foot pathologies in early rheumatoid arthritis, what can ultrasound tell us? *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jan 2];25(11):1315–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.14426>
82. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Oct 27];43(7):906–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113999/>
83. de Rooy DPC, van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, van der Helm-van AHM. Predicting arthritis outcomes-what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Apr 26];50(1):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639266/>
84. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint

- counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 [cited 2021 May 1];38(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818570/>
85. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Oct 27];97(7):455–62. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0401/p455.html>
86. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van Der Heijde D, Balint P V., D’Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Oct 27];72(6):804–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520036/>
87. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging - Backhaus - 1999 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Oct 27]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6%3C1232::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-3](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(199906)42:6%3C1232::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-3)
88. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Oct 27];22(6):1019–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041075/>
89. Şerban O, Papp I, Bocşa CD, Micu MC, Bădărănză M, Albu A, et al. Do ankle, hindfoot, and heel ultrasound findings predict the symptomatology and quality of life in rheumatoid arthritis patients? *J Ultrason* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2024 Jan 2];20(81):e70. Available from: [/pmc/articles/PMC7409561/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561991/)
90. Maier A, Ratanski M, Renelt M, Hammer M, Gehlen M. [Sonography of the foot in rheumatology : Ultrasound diagnostics of the ankle joint and foot in the rheumatological routine]. *Z Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jan 2];79(8):755–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561991/>
91. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Apr 18];42(2):244–57. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/42/2/244/1788401>
92. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 28];70(3):404–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292833/>
93. Munchey R, Pongmesa T. Health-Related Quality of Life and Functional Ability of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Study from a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 May 1];15:76–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474183/>
94. Norton S, Fu B, Scott DL, Deighton C, Symmons DPM, Wailoo AJ, et al. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: Systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Feb 13];44(2):131. Available from: [/pmc/articles/PMC4282305/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282305/)

95. Toussirot É. Predictive factors for disability as evaluated by the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis: A literature review [Internet]. Vol. 9, Inflammation and Allergy - Drug Targets. Bentham Science Publishers B.V.; 2010 [cited 2021 May 1]. p. 51–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230368/>
96. Cieza A, Stucki G. Understanding functioning, disability, and health in rheumatoid arthritis: The basis for rehabilitation care [Internet]. Vol. 17, Current Opinion in Rheumatology. Curr Opin Rheumatol; 2005 [cited 2021 May 1]. p. 183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711233/>
97. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. Rheumatology [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2022 Apr 18];47(3):345–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/3/345/1778360>
98. Martire MV, Marino Claverie L, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide. Reumatol Clin [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Oct 28];11(4):237–41. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-factores-asociados-remision-sostenida-pacientes-articulo-S1699258X14001727>
99. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther [Internet]. 2005 [cited 2021 May 1];7(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987481/>
100. Van Der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis [Internet]. 1990 [cited 2021 May 1];49(11):916–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2256738/>
101. Maldonado Ficco H, Pérez Alamino RS, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA. Validación del cuestionario RAPID3 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea temprana y establecida, y su correlación con otros índices de actividad. Rev argent reumatol. 2011;31–9.
102. Parekh K, Taylor WJ. The patient activity scale-ii is a generic indicator of active disease in patients with rheumatic disorders. Journal of Rheumatology [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 May 1];37(9):1932–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595267/>
103. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63(SUPPL. 11).
104. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments [Internet]. Vol. 17, PharmacoEconomics. Adis International Ltd; 2000 [cited 2021 May 1]. p. 13–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10747763/>
105. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid

- arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 13];34:40–4. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11135>
106. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Extended report: Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Feb 13];68(6):954. Available from: [/pmc/articles/PMC2674547/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1911135/)
 107. Kumar BS, Suneetha P, Mohan A, Kumar DP, Sarma KVS. Comparison of disease activity score in 28 joints with ESR (DAS28), clinical disease activity index (CDAI), health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) & routine assessment of patient index data with 3 measures (RAPID3) for assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis at initial presentation. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 May 1];146(November):57–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578196/>
 108. Hamuryudan V, Direskeneli H, Ertenli I, Inanc M, Karaaslan Y, Oksel F, et al. Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Nov 1;34(6):1033–7.
 109. Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji S. The definition of disability: what is in a name? [Internet]. Vol. 368, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2006 [cited 2021 May 1]. p. 1219–21. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/the-definition-of-disability-what-is-in-a-name>
 110. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1.
 111. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2022 Feb 13];28(6):425–30. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-el-euroqol-5d-una-alternativa-sencilla-13020211>
 112. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 21, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2007 [cited 2021 May 1]. p. 827–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17870030/>
 113. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis [Internet]. Vol. 50, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2020 [cited 2021 May 1]. p. 209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521376/>
 114. Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. In: *Annals of Medicine* [Internet]. Royal Society of Medicine Press Ltd; 2001 [cited 2021 May 1]. p. 350–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11491194/>
 115. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 13];19(2):135–50. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 116. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The rand 36-item health survey 1.0. *Health Econ*. 1993;2(3):217–27.
 117. White MK, Maher SM, Rizio AA, Bjorner JB. A meta-analytic review of measurement equivalence study findings of the SF-36® and SF-12® Health Surveys

- across electronic modes compared to paper administration. *Quality of Life Research* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Feb 13];27(7):1757. Available from: [/pmc/articles/PMC5997721/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997721/)
118. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Rasmussen C, Jensen DV, et al. What Factors Influence the Health Status of Patients with Rheumatoid Arthritis Measured by the SF-12v2 Health Survey and the Health Assessment Questionnaire? *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Mar 26];36(10):2183–9. Available from: <https://www.jrheum.org/content/36/10/2183>
 119. Gandhi SK, Warren Salmon J, Zhao SZ, Lambert BL, Gore PR, Conrad K. Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Ther* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2022 Mar 26];23(7):1080–98. Available from: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S014929180180093X/fulltext>
 120. Hill CL, Gill T, Taylor AW, Daly A, Grande ED, Adams RJ. Psychological factors and quality of life in arthritis: a population-based study. *Clinical Rheumatology* 2006 26:7 [Internet]. 2006 Oct 18 [cited 2022 Mar 26];26(7):1049–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-006-0439-3>
 121. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Mazza J, Stuck RM. A review of the foot function index and the foot function index – revised. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Mar 26];6(1):5. Available from: [/pmc/articles/PMC3579714/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579714/)
 122. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: Benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 Feb 21 [cited 2021 May 1];16(1):R56. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4491>
 123. Böhler C, Radner H, Ernst M, Binder A, Stamm T, Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis and falls: The influence of disease activity. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(11):2051–7.
 124. Radner H, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Physical function continues to improve when clinical remission is sustained in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2021 May 1];17(1):203. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/203>
 125. LINDE L, SØRENSEN J, ØSTERGAARD M, HØRSLEV-PETERSEN K, HETLAND ML. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8).
 126. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1.
 127. Krishnan E, Sokka T, Häkkinen A, Hubert H, Hannonen P. Normative values for the Health Assessment Questionnaire Disability Index: Benchmarking disability in the general population. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2022 Feb 13];50(3):953–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20048>
 128. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)* [Internet]. 1990 [cited 2021 May 1];16(3):199–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10109801/>
 129. Pfeil A, Oelzner P, Bornholdt K, Hansch A, Lehmann G, Renz DM, et al. Joint damage in rheumatoid arthritis: assessment of a new scoring method. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2023 Oct 28];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23406946/>

130. van der Heijde D, Landewé R. Should radiographic progression still be used as outcome in RA? *Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Oct 28];186:79–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743593/>
131. Hougeberg G, Lodder MC, Lems WF, Uhlig T, Ørstavik RE, Dijkmans BAC, et al. Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Oct 28];63(10):1331–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15361395/>
132. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Oct 28];46(2):342–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899498/>
133. Heijde DMFMV Der, Leeuwen MAV, Riel PLCMV, Koster AM, Hof MAV t., Rijswijk MHV, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [cited 2023 Oct 28];35(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731813/>
134. A comparison of three radiologic scoring systems for the long-term assessment of rheumatoid arthritis: Findings of an ongoing prospective inception cohort study of 132 women followed up for a median of twelve years - Drossaers-Bakker - 2000 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Oct 28]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7%3C1465::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-L](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(200007)43:7%3C1465::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-L)
135. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 28];60(9):817. Available from: </pmc/articles/PMC1753828/?report=abstract>
136. Chan PSJ, Kong KO. Natural history and imaging of subtalar and midfoot joint disease in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 16, *International Journal of Rheumatic Diseases*. *Int J Rheum Dis*; 2013 [cited 2021 Apr 26]. p. 14–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441767/>
137. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2004;69.
138. Vargas Guerrero A, Pineda Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. 2006;13(3):214–27.
139. Bruynesteyn K, Van Der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 28];46(4):913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953967/>
140. Brinkmann GH, Norli ES, Bøyesen P, Van Der Heijde D, Grøvle L, Haugen AJ, et al. Role of erosions typical of rheumatoid arthritis in the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: results from a very early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Oct 28];76(11):1911–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798051/>
141. Landewé RBM, Strand V, Conaghan PG, Van Der Heijde D. Damage and progression on radiographs in individual joints: data from pivotal randomized

- controlled trials. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Oct 28];38(9):2018–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885510/>
142. Robustillo Villarino M, Rodríguez Moreno J. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide? *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Nov 1];07(5):339–42. Available from: <https://medes.com/publication/68710>
143. Studenic P, Felson D, De Wit M, Alasti F, Stamm TA, Smolen JS, et al. Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Nov 1];79(4):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024651/>
144. Katchamart W, Johnson S, Lin HJL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Nov 1];62(8):1128–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20235210/>
145. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Nov 2];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490947/>
146. Yan M, Su J, Li Y. Rheumatoid arthritis-associated bone erosions: evolving insights and promising therapeutic strategies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 2];14(5):342–8. Available from: www.biosciencetrends.com
147. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jan 2];31(8):1401–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-020-05360-w>
148. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36.
149. Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Mar 26];72(2):241–4. Available from: <https://ard.bmj.com/content/72/2/241>
150. Shadick NA, Gerlanc NM, Frits ML, Stolshek BS, Brady BL, Iannaccone C, et al. The longitudinal effect of biologic use on patient outcomes (disease activity, function, and disease severity) within a rheumatoid arthritis registry. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Mar 26];38(11):3081–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-019-04649-4>
151. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Mar 26];76(6):960–77. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/6/960>
152. Smolen JS, Van Der Heijde D, MacHold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Mar 26];73(1):3–5. Available from: <https://ard.bmj.com/content/73/1/3>
153. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3371–80.

154. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Nov 2];42(11):2012–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428204/>
155. Maese Manzano J, García de Yébenes y Proust MJ, Carmona Ortells L, Hernández García C. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR II). Características clínicas de los pacientes. *Reumatología clínica*, ISSN 1699-258X, Vol 8, Nº 5, 2012, págs 236-242 [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 1];8(5):236–42. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4144051&info=resumen&idioma=SPA>
156. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Nov 2];76(6):948–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979873/>
157. Factor de necrosis tumoral | *Allergol. inmunopatol*;28(3): 115-118, abr. 2000. | IBECS [Internet]. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-9815>
158. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jan 16];27(6):501. Available from: </pmc/articles/PMC6422329/>
159. Ramos-Petersen L, Nester CJ, Reinoso-Cobo A, Nieto-Gil P, Ortega-Avila AB, Gijon-Nogueron G. A Systematic Review to Identify the Effects of Biologics in the Feet of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 14];57(1):1–11. Available from: </pmc/articles/PMC7824565/>
160. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 2];68(7):1119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684744/>
161. Turner DE, Woodburn J. Characterising the clinical and biomechanical features of severely deformed feet in rheumatoid arthritis. *Gait Posture* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Apr 26];28(4):574–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18508270/>
162. Otter SJ, Lucas K, Springett K, Moore A, Davies K, Cheek L, et al. Foot pain in rheumatoid arthritis prevalence, risk factors and management: An epidemiological study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 May 1];29(3):255–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19997766/>
163. Borman P. Foot Problems in a Group of Patients with Rheumatoid Arthritis: An Unmet Need for Foot Care. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2012 Oct 8 [cited 2021 May 1];6(1):290–5. Available from: </pmc/articles/PMC3468872/>
164. Carroll M, Parmar P, Dalbeth N, Boock M, Rome K. Gait characteristics associated with the foot and ankle in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2023 Nov 2];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044780/>
165. Turner DE, Helliwell PS, Emery P, Woodburn J. The impact of rheumatoid arthritis on foot function in the early stages of disease: A clinical case series. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2006 Dec 21 [cited 2021 Apr 26];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17184535/>

166. GÖKSEL KARATEPE A, GÜNAYDIN R, ADIBELLI ZH, KAYA T, DURUÖZ E. Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis: the relationship with foot functions. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2021 Apr 26];13(2):158–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1756-185X.2010.01465.x>
167. Louwerens JWK, Schrier JCM. Rheumatoid forefoot deformity: Pathophysiology, evaluation and operative treatment options [Internet]. Vol. 37, *International Orthopaedics*. *Int Orthop*; 2013 [cited 2021 Apr 26]. p. 1719–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23892468/>
168. van der Leeden M, Steultjens MPM, Terwee CB, Rosenbaum D, Turner D, Woodburn J, et al. A systematic review of instruments measuring foot function, foot pain, and foot-related disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2021 Apr 26];59(9):1257–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24016>
169. Bal A, Aydog E, Aydog ST, Cakci A. Foot deformities in rheumatoid arthritis and relevance of foot function index. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Apr 26];25(5):671–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344914/>
170. Erdem IH, Kanar M. Foot deformities in rheumatoid arthritis patients and their effects on foot functions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 2];27(5):1844–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930479/>
171. Loveday DT, Jackson GE, Geary NPJ. The rheumatoid foot and ankle: Current evidence [Internet]. Vol. 18, *Foot and Ankle Surgery*. *Foot Ankle Surg*; 2012 [cited 2021 Apr 26]. p. 94–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443994/>
172. Brooks F, Hariharan K. The rheumatoid forefoot. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Apr 26];6(4):320–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943297/>
173. Dave MH, Mason LW, Hariharan K. Forefoot Deformity in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Shod and Unshod Populations. *Foot Ankle Spec* [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2021 Apr 26];8(5):378–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941210/>
174. Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, Van Der Heijde DMFM, Van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 [cited 2021 Apr 26];43(9):1927–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014342/>
175. De Mits S, Mielants H, De Clercq D, Woodburn J, Roosen P, Elewaut D. Quantitative assessment of foot structure in rheumatoid arthritis by a foot digitizer: Detection of deformities even in the absence of erosions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Apr 26];64(11):1641–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22807070/>
176. Doorn PF, Keijsers NLW, van Limbeek J, Anderson PG, Laan RFJM, Bosch P van t. P, et al. A clinical classification system for rheumatoid forefoot deformity. *Foot and Ankle Surgery* [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Apr 26];17(3):158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783077/>
177. Hideki Tsuboi MH. Hind-mid-forefoot Deformity in Hallux Valgus Deformity in Rheumatoid Arthritis: Radiographic Evaluation Grouped by Existence of Dorsal Dislocation of Second Metatarsophalangeal Joint. *Rheumatology: Current Research*. 2013;03(02).
178. Van Der Leeden M, Steultjens MPM, Ursum J, Dahmen R, Roorda LD, Van Schaardenburg D, et al. Prevalence and course of forefoot impairments and walking disability in the first eight years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*

- (Hoboken) [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2021 Apr 26];59(11):1596–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18975350/>
179. Barn R, Turner DE, Rafferty D, Sturrock RD, Woodburn J. Tibialis posterior tenosynovitis and associated pes plano valgus in rheumatoid arthritis: Electromyography, multisegment foot kinematics, and ultrasound features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Apr 26];65(4):495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972604/>
180. Turner DE, Woodburn J, Helliwell PS, Cornwall MW, Emery P. Pes planovalgus in RA: a descriptive and analytical study of foot function determined by gait analysis. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2003 [cited 2021 Apr 26];1(1):21–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20217661/>
181. Neufeld JD, Weinraub GM, Hernandez ES, Co MS. The surgical reconstruction of rheumatoid midfoot and hindfoot deformities [Internet]. Vol. 27, *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. Clin Podiatr Med Surg; 2010 [cited 2021 Apr 26]. p. 261–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20470957/>
182. Smyth CJ, Janson RW. Rheumatologic view of the rheumatoid foot. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. Springer New York LLC; 1997 [cited 2021 Apr 26]. p. 7–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224234/>
183. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, Momoyama G, Ito K. Radiologic patterning of joint damage to the foot in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 26];66(4):499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24106167/>
184. Popelka S, Hromdka R, Vavík P, Tursa P, Pokorn D, Jahoda D, et al. Isolated talonavicular arthrodesis in patients with rheumatoid arthritis of the foot and tibialis posterior tendon dysfunction. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187969/>
185. O'Brien TS, Hart TS, Gould JS. Extraosseous manifestations of rheumatoid arthritis in the foot and ankle. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. Springer New York LLC; 1997 [cited 2021 Apr 26]. p. 26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224236/>
186. Seltzer SE, Weissman BN, Braunstein EM, Adams DF, Thomas WH. Computed tomography of the hindfoot with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1985 [cited 2021 Apr 26];28(11):1234–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4062998/>
187. Wang B, Saltzman CL, Chalayan O, Barg A. Does the Subtalar Joint Compensate for Ankle Malalignment in End-stage Ankle Arthritis? *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Apr 26];473(1):318–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315275/>
188. Jaakkola JI, Mann RA. A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle [Internet]. Vol. 25, *Foot and Ankle International*. AOFAS - American Orthopaedic Foot and Ankle Society; 2004 [cited 2021 Apr 26]. p. 866–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15680099/>
189. Michelson J, Easley M, Wigley FM, Hellmann D. Posterior Tibial Tendon Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Foot Ankle Int* [Internet]. 1995 [cited 2021 Apr 26];16(3):156–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7599734/>
190. Simonsen MB, Yurtsever A, Næsberg-Andersen K, Leutscher PDC, Hørslev-Petersen K, Hirata RP, et al. A parametric study of effect of experimental tibialis posterior muscle pain on joint loading and muscle forces—Implications for patients with rheumatoid arthritis? *Gait Posture* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Apr 26];72:102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2019.06.001>

191. Gutierrez M, Pineda C, Salaffi F, Raffener B, Cazenave T, Martinez-Nava GA, et al. Is ankle involvement underestimated in rheumatoid arthritis? Results of a multicenter ultrasound study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Apr 26];35(11):2669–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094944/>
192. Dubbeldam R, Baan H, Nene A V., Drossaers-Bakker KW, Van De Laar MAFJ, Hermens HJ, et al. Foot and ankle kinematics in rheumatoid arthritis: Influence of foot and ankle joint and leg tendon pathologies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Apr 26];65(4):503–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972768/>
193. Keenan MAE, Peabody TD, Gronley JK, Perry J. Valgus deformities of the feet and characteristics of gait in patients who have rheumatoid arthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 1991;73(2):237–47.
194. The rheumatoid foot. A clinical study with pathological and roentgenological comments. 1956 - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2009676/>
195. Baylan SP, Paik SW, Barnert AL, Ko KH, Yu J, Persellin RH. Prevalence of the tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 1981 Aug [cited 2021 Apr 26];20(3):148–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7280489/>
196. Ibrahim IK, Medani SH, El-Hameed MMA, Imam MH, Shaaban MMA. Tarsal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis, electrophysiological and ultrasound study. *Alexandria Journal of Medicine*. 2013;49(2):95–104.
197. Bowen CJ, Hooper L, Culliford D, Dewbury K, Sampson M, Burridge J, et al. Assessment of the natural history of forefoot bursae using ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis: a twelve-month investigation. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 26];62(12):1756–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20722046/>
198. Studler U, Mengiardi B, Bode B, Schöttle PB, Pfirrmann CWA, Hodler J, et al. Fibrosis and adventitious bursae in plantar fat pad of forefoot: MR imaging findings in asymptomatic volunteers and MR imaging-histologic comparison. *Radiology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 Apr 26];246(3):863–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195378/>
199. Landorf KB, Keenan AM. An evaluation of two foot-specific, health-related quality-of-life measuring instruments. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 26];23(6):538–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12095123/>
200. Ortega-Avila AB, Ramos-Petersen L, Cervera-Garvi P, Nester CJ, Morales-Asencio JM, Gijon-Nogueron G. Systematic review of the psychometric properties of patient-reported outcome measures for rheumatoid arthritis in the foot and ankle [Internet]. Vol. 33, *Clinical Rehabilitation*. SAGE Publications Ltd; 2019 [cited 2021 Apr 26]. p. 1788–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291785/>
201. Gijon-Nogueron G, Ndosí M, Luque-Suarez A, Alcacer-Pitarch B, Munuera PV, Garrow A, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Manchester Foot Pain and Disability Index into Spanish. *Qual Life Res* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Nov 21];23(2):571–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975380/>
202. Baan H, Drossaers-Bakker W, Dubbeldam R, Van De Laar M. We should not forget the foot: Relations between signs and symptoms, damage, and function in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Apr 26];30(11):1475–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21614474/>

203. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1991 [cited 2023 Nov 24];44(6):561–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2037861/>
204. Bakker MF, Jacobs JWG, Kruize AA, Van Der Veen MJ, Van Booma-Frankfort C, Vreugdenhil SA, et al. Misclassification of disease activity when assessing individual patients with early rheumatoid arthritis using disease activity indices that do not include joints of feet. Vol. 71, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. 830–835 p.
205. Saag KG, Saltzman CL, Brown CK, Budiman-Mak E. The Foot Function Index for measuring rheumatoid arthritis pain: evaluating side-to-side reliability. *Foot Ankle Int* [Internet]. 1996 [cited 2023 Nov 24];17(8):506–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863033/>
206. Fazaa A, Triki W, Ouenniche K, Sellami M, Miladi S, Souabni L, et al. Assessment of the functional impact of foot involvement in patients with rheumatoid arthritis. *The Foot*. 2022 Sep 1;52:101907.
207. Domsic RT, Saltzman CL. Ankle osteoarthritis scale. *Foot Ankle Int* [Internet]. 1998 [cited 2023 Nov 24];19(7):466–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9694125/>
208. Madeley NJ, Wing KJ, Topliss C, Penner MJ, Glazebrook MA, Younger ASE. Responsiveness and validity of the SF-36, Ankle Osteoarthritis Scale, AOFAS Ankle Hindfoot Score, and Foot Function Index in end stage ankle arthritis. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Nov 24];33(1):57–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381237/>
209. Bennett PJ, Patterson C, Wearing S, Baglioni T. Development and validation of a questionnaire designed to measure foot-health status. *J Am Podiatr Med Assoc* [Internet]. 1998 [cited 2023 Nov 24];88(9):419–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9770933/>
210. Cuesta-Vargas A, Bennett P, Jimenez-Cebrian AM, Labajos-Manzanares MT. The psychometric properties of the Spanish version of the Foot Health Status Questionnaire. *Qual Life Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Nov 24];22(7):1739–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065118/>
211. Riskowski JL, Hagedorn TJ, Hannan MT. Measures of foot function, foot health, and foot pain: American Academy of Orthopedic Surgeons Lower Limb Outcomes Assessment: Foot and Ankle Module (AAOS-FAM), Bristol Foot Score (BFS), Revised Foot Function Index (FFI-R), Foot Health Status Questionnaire (FHSQ), Manchester Foot Pain and Disability Index (MFPDI), Podiatric Health Questionnaire (PHQ), and Rowan Foot Pain Assessment (ROFPAQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Nov 24];63 Suppl 11(0 11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588747/>
212. Martin RRL, Irrgang JJ, Burdett RG, Conti SF, Van Swearingen JM. Evidence of validity for the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Foot Ankle Int* [Internet]. 2005 [cited 2023 Nov 24];26(11):968–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16309613/>
213. Sirevelt IN, Zwiers R, Schats W, Haverkamp D, Terwee CB, Nolte PA, et al. Measurement properties of the most commonly used Foot- and Ankle-Specific Questionnaires: the FFI, FAOS and FAAM. A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Nov 24];26(7):2059–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29026933/>
214. Cervera-Garvi P, Ortega-Avila AB, Morales-Asencio JM, Cervera-Marin JA, Martin RR, Gijon-Nogueron G. Cross-cultural adaptation and validation of Spanish version of The Foot and Ankle Ability Measures (FAAM-Sp). *J Foot Ankle Res* [Internet].

- 2017 Aug 22 [cited 2023 Nov 24];10(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5567466/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35567466/)
215. Helliwell P, Reay N, Gilworth G, Redmond A, Slade A, Tennant A, et al. Development of a foot impact scale for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2023 Nov 24];53(3):418–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15934122/>
216. Cöster M, Karlsson MK, Nilsson JÅ, Carlsson Å. Validity, reliability, and responsiveness of a self-reported foot and ankle score (SEFAS). *Acta Orthop* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Nov 24];83(2):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313352/>
217. Cöster MC, Bremander A, Rosengren BE, Magnusson H, Carlsson Å, Karlsson MK. Validity, reliability, and responsiveness of the Self-reported Foot and Ankle Score (SEFAS) in forefoot, hindfoot, and ankle disorders. *Acta Orthop* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 24];85(2):187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24564747/>
218. Khazzam M, Long JT, Marks RM, Harris GF. Kinematic changes of the foot and ankle in patients with systemic rheumatoid arthritis and forefoot deformity. *J Orthop Res* [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Nov 24];25(3):319–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143899/>
219. Baan H, Dubbeldam R, Nene A V., van de Laar MAFJ. Gait analysis of the lower limb in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2023 Nov 24];41(6):788.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300603/>
220. Schmiegel A, Vieth V, Gaubitz M, Rosenbaum D. Pedography and radiographic imaging for the detection of foot deformities in rheumatoid arthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Nov 24];23(5):648–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022297/>
221. Dubbeldam R, Baan H, Nene A V., Drossaers-Bakker KW, van de Laar MAFJ, Hermens HJ, et al. Foot and Ankle Kinematics in Rheumatoid Arthritis: Influence of Foot and Ankle Joint and Leg Tendon Pathologies. *Arthritis Care & Research* [Internet]. [cited 2021 Apr 25];65(4):503–11. Available from: https://www.academia.edu/17113321/Foot_and_Ankle_Kinematics_in_Rheumatoid_Arthritis_Influence_of_Foot_and_Ankle_Joint_and_Leg_Tendon_Pathologies
222. Dubbeldam R, Buurke JH, Simons C, Groothuis-Oudshoorn CGM, Baan H, Nene A V., et al. The effects of walking speed on forefoot, hindfoot and ankle joint motion. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Nov 24];25(8):796–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619515/>
223. Laroche D, Ornetti P, Thomas E, Ballay Y, Maillefert JF, Pozzo T. Kinematic adaptation of locomotor pattern in rheumatoid arthritis patients with forefoot impairment. *Exp Brain Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Nov 24];176(1):85–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16915399/>
224. Toprak CŞ, Duruöz MT, Gündüz OH. Static and dynamic balance disorders in patients with rheumatoid arthritis and relationships with lower extremity function and deformities: A prospective controlled study. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Apr 26];33(3):328–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632523/>
225. Schmiegel A, Rosenbaum D, Schorat A, Hilker A, Gaubitz M. Assessment of foot impairment in rheumatoid arthritis patients by dynamic pedobarography. *Gait Posture* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Nov 21];27(1):110–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419061/>

226. Aydoğ E, Bal A, Aydoğ ST, Çakci A. Evaluation of dynamic postural balance using the Biodex Stability System in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Apr 26];25(4):462–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247584/>
227. Ekdahl C. Postural control, muscle function and psychological factors in rheumatoid arthritis. Are there any relations? *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Nov 24];21(6):297–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1475640/>
228. Chapman LS, Redmond AC, Landorf KB, Rome K, Keenan AM, Waxman R, et al. Foot orthoses for people with rheumatoid arthritis: a survey of prescription habits among podiatrists. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2023 Nov 30];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700994/>
229. van der Leeden M, Fiedler K, Jonkman A, Dahmen R, Roorda LD, van Schaardenburg D, et al. Factors predicting the outcome of customised foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2023 Nov 30];4(1):8. Available from: </pmc/articles/PMC3050804/>
230. Sadler S, Spink M, Cassidy S, Chuter V. Prefabricated foot orthoses compared to a placebo intervention for the treatment of chronic nonspecific low back pain: a study protocol for a randomised controlled trial. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2023 Nov 30];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349585/>
231. Gallagher KS, Godwin J, Hendry GJ, Steultjens M, Woodburn J. A protocol for a randomised controlled trial of prefabricated versus customised foot orthoses for people with rheumatoid arthritis: the FOCOS RA trial [Foot Orthoses – Customised v Off-the-Shelf in Rheumatoid Arthritis]. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2023 Nov 30];11(1). Available from: </pmc/articles/PMC5984424/>
232. Gijon-Nogueron G, Ramos-Petersen L, Ortega-Avila AB, Morales-Asencio JM, Garcia-Mayor S. Effectiveness of foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis related to disability and pain: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 27, *Quality of Life Research*. Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 May 26]. p. 3059–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922913/>
233. Clark H, Rome K, Plant M, O’Hare K, Gray J. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2023 Nov 30];45(2):139–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278281/>
234. Gamez-Guijarro M, Reinoso-Cobo A, Perez-Galan MJ, Ortega-Avila AB, Ramos-Petersen L, Torrontegui-Duarte M, et al. Foot Anthropometry Measures in Relation to Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study. *Healthcare* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Oct 2];12(16). Available from: </pmc/articles/PMC11353708/>
235. Reinoso-Cobo A, Gijon-Nogueron G, Caliz-Caliz R, Ferrer-Gonzalez MA, Vallejo-Velazquez MT, Miguel Morales-Asencio J, et al. Foot health and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(5).
236. Zuidema RM, Repping-Wuts H, Evers AWM, Van Gaal BGI, Van Achterberg T. What do we know about rheumatoid arthritis patients’ support needs for self-management? A scoping review. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 21];52(10):1617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117711/>
237. Yano K, Ikari K, Inoue E, Sakuma Y, Mochizuki T, Koenuma N, et al. Features of patients with rheumatoid arthritis whose debut joint is a foot or ankle joint: A 5,479-case study from the IORRA cohort. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9).

238. Zhang C, Wu X, Yuan Y, Xiao H, Li E, Ke H, et al. Effect of solution-focused approach on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: A quasi-experimental study. *Front Psychol* [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2023 Nov 21];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36582330/>
239. Rome K, Gow PJ, Dalbeth N, Chapman JM. Clinical audit of foot problems in patients with rheumatoid arthritis treated at Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2009 May 15 [cited 2021 May 26];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442310/>
240. Turner DE, Helliwell PS, Siegel KL, Woodburn J. Biomechanics of the foot in rheumatoid arthritis: Identifying abnormal function and the factors associated with localised disease ‘impact.’ *Clinical Biomechanics*. 2008 Jan;23(1).
241. Sanchez-Castillo JA, Reinoso-Cobo A, Gijon-Nogueron G, Caliz-Caliz R, Exposito-Ruiz M, Ramos-Petersen L, et al. Symmetry Criterion for Patients with Rheumatoid Arthritis of the Foot: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 May 19];18(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807259/>
242. van der Leeden M, Steultjens MP, van Schaardenburg D, Dekker J, Leeden M van der, Steultjens M, et al. Forefoot disease activity in rheumatoid arthritis patients in remission: results of a cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010;12(1):R3. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2901>
243. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
244. McPoil TG, Vicenzino B, Cornwall MW, Collins N. Can foot anthropometric measurements predict dynamic plantar surface contact area? *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2009 Oct 28 [cited 2023 Nov 21];2(1):28. Available from: </pmc/articles/PMC2936827/>
245. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2).
246. Biscontinini D, Bartoloni Bocci E, Gerli R. Analysis of foot structural damage in rheumatoid arthritis: clinical evaluation by validated measures and serological correlations. *Reumatismo*. 2011;
247. Kuryliszyn-Moskal A, Kaniewska K, Dziecioł-Anikiej Z, Klimiuk PA. Evaluation of foot static disturbances in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2017;
248. Turner DE, Woodburn J. Characterising the clinical and biomechanical features of severely deformed feet in rheumatoid arthritis. *Gait Posture*. 2008;28(4):574–80.
249. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipainen-Seppänen O, Möttönen T, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Mar 14];73(11):1954–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908187/>
250. Noguchi T, Hirao M, Tsuji S, Ebina K, Tsuboi H, Etani Y, et al. Association of Decreased Physical Activity with Rheumatoid Mid-Hindfoot Deformity/Destruction. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 10037 [Internet]. 2021 Sep 24 [cited 2024 May 29];18(19):10037. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/19/10037/htm>

251. Takakubo Y, Wanezaki Y, Oki H, Naganuma Y, Shibuya J, Honma R, et al. Forefoot Deformities in Patients with Rheumatoid Arthritis: Mid- to Long-Term Result of Joint-Preserving Surgery in Comparison with Resection Arthroplasty. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 11257 [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2024 May 29];18(21):11257. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/21/11257/htm>
252. Woodburn J HPS. Foot problems in rheumatology. *Br J Rheumatol.* 1997;36(9):932–4.
253. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. In: *The Lancet.* 2010. p. 1094–108.
254. Feroso RB, Rosario M, Lozano M, Cordero MN, Rincón CM, García-Fernández P, et al. Differences and Similarities in the Feet of Metatarsalgia Patients with and without Rheumatoid Arthritis in Remission. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 2881 [Internet]. 2024 May 14 [cited 2024 May 29];13(10):2881. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/10/2881/htm>
255. Ramos-Petersen L, Nester CJ, Reinoso-Cobo A, Nieto-Gil P, Ortega-Avila AB, Gijon-Nogueron G. A Systematic Review to Identify the Effects of Biologics in the Feet of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina* 2021, Vol 57, Page 23 [Internet]. 2020 Dec 29 [cited 2024 May 29];57(1):23. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/1/23/htm>
256. Noguchi T, Hirao M, Tsuji S, Ebina K, Tsuboi H, Etani Y, et al. Association of Decreased Physical Activity with Rheumatoid Mid-Hindfoot Deformity/Destruction. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 10037 [Internet]. 2021 Sep 24 [cited 2024 May 29];18(19):10037. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/19/10037/htm>
257. Reina-Bueno M, Munuera-Martínez P V, Pérez-García S, Del Carmen Vázquez-Bautista M, Domínguez-Maldonado G, Palomo-Toucedo IC, et al. Foot Pain and Morphofunctional Foot Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 5042 [Internet]. 2021 May 10 [cited 2024 May 29];18(9):5042. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/9/5042/htm>
258. Gamez-Guijarro M, Reinoso-Cobo A, Gordillo-Fernandez LM, Ortiz-Romero M, Ortega-Avila AB, Chicharro-Luna E, et al. Update of Modified Version of the Foot Function Index Tool Spanish Version (FFI-Sp), in Patients with Rheumatoid Arthritis: Cross Sectional Study. *Medicina (Lithuania)* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Oct 2];60(8). Available from: [/pmc/articles/PMC11356240/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3655138/)
259. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Feb 22];45(2):170. Available from: [/pmc/articles/PMC3655138/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051464/)
260. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Feb 22];71(12):1540–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709779/>
261. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 22];11(5):279–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051464/>

262. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 22];73(7):924–39. Available from: [/pmc/articles/PMC9273041/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35566422/)
263. Rutkowski R, Gizińska M, Gałczyńska-Rusin M, Kasprzak MP, Budiman-Mak E. The Importance of Foot Function Assessment Using the Foot Function Index-Revised Short Form (FFI-RS) Questionnaire in the Comprehensive Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Feb 22];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35566422/>
264. Paez-Moguer J, Budiman-Mak E, Cuesta-Vargas AI. Cross-cultural adaptation and validation of the Foot Function Index to Spanish. *Foot Ankle Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 21];20(1):34–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480497/>
265. Sendlbeck M, Araujo EG, Schett G, Englbrecht M. Psychometric properties of three single-item pain scales in patients with rheumatoid arthritis seen during routine clinical care: a comparative perspective on construct validity, reproducibility and internal responsiveness. *RMD Open* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Nov 21];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719815/>
266. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Feb 22];15(2):155. Available from: [/pmc/articles/PMC4913118/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719815/)
267. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Feb 22];60(1):34–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161752/>
268. Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek ALM. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 22];10(7):571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822790/>
269. Ortega-Avila AB, Cervera-Garvi P, Morales-Asencio JM, Lescure Y, Delacroix S, Cöster MC, et al. Transcultural adaptation and validation of the Spanish-French versions of the Self-reported Foot and Ankle Score (SEFAS). *Disabil Rehabil* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 22];44(12):2896–901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228426/>
270. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* [Internet]. 1979 [cited 2024 Feb 22];86(2):420–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18839484/>
271. Flesch Reading Ease and the Flesch Kincaid Grade Level – Readable [Internet]. [cited 2024 Jul 19]. Available from: <https://readable.com/readability/flesch-reading-ease-flesch-kincaid-grade-level/>
272. Budiman-Mak E, Conrad K, Stuck R, Matters M. Theoretical model and Rasch analysis to develop a revised Foot Function Index. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 22];27(7):519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16842719/>
273. Muradin I, van der Heide HJL. The foot function index is more sensitive to change than the Leeds Foot Impact Scale for evaluating rheumatoid arthritis patients after forefoot or hindfoot reconstruction. *Int Orthop* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Feb 22];40(4):745–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842388/>
274. Venditto T, Tognolo L, Rizzo RS, Iannuccelli C, Di Sante L, Trevisan M, et al. 17-Italian Foot Function Index with numerical rating scale: development, reliability, and

- validity of a modified version of the original Foot Function Index. *Foot (Edinb)* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Feb 22];25(1):12–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641642/>
275. Yagci G, Erel S, Okunakol V. Validation of the Turkish version of the Revised Foot Function Index for patients with foot and ankle disorders. *Foot and Ankle Surgery*. 2020 Aug 1;26(6):624–9.
276. Pourtier-Piotte C, Pereira B, Soubrier M, Thomas E, Gerbaud L, Coudeyre E. French validation of the Foot Function Index (FFI). *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Feb 22];58(5):276–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343763/>
277. Mørk M, Hoksrud AF, Soberg HL, Zucknick M, Heide M, Groven KS, et al. “Psychometric properties of the Norwegian foot function index revised short form.” *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 19];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505330/>
278. Naal FD, Impellizzeri FM, Huber M, Rippstein PF. Cross-cultural adaptation and validation of the Foot Function Index for use in German-speaking patients with foot complaints. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Feb 22];29(12):1222–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138487/>
279. Jansen JP, Vieira MC, Bradley JD, Cappelleri JC, Zwillich SH, Wallenstein G V. Meta-analysis of long-term joint structural deterioration in minimally treated patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016 Aug 18 [cited 2023 Nov 21];17(1):1–17. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-016-1195-4>
280. Yan M, Su J, Li Y. Rheumatoid arthritis-associated bone erosions: evolving insights and promising therapeutic strategies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 21];14(5):342–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908076/>
281. Blavnsfeldt ABG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Nov 21];114:172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913256/>
282. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Nov 21];31(8):1401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291467/>
283. Zwolińska J, Gąsior M, Śniezek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. *Reumatologia* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 21];54(4):201. Available from: </pmc/articles/PMC5090029/>
284. Zernicke J, Kedor C, Müller A, Burmester GR, Reißhauer A, Feist E. A prospective pilot study to evaluate an animated home-based physical exercise program as a treatment option for patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016 Aug 18 [cited 2023 Nov 21];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538847/>
285. Treharne GJ, Lyons AC, Booth DA, Kitas GD. Psychological well-being across 1 year with rheumatoid arthritis: coping resources as buffers of perceived stress. *Br J Health Psychol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Nov 21];12(Pt 3):323–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640450/>

286. Tenten-Diepenmaat M, Dekker J, Heymans MW, Roorda LD, Vliet Vlieland TPM, Van Der Leeden M. Systematic review on the comparative effectiveness of foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2023 Nov 21];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210785/>
287. Inoue EN, de Andrade AP, Skare T. Evaluation of foot functionality in cases of rheumatoid arthritis through the FFI-BR and FHSQ-BR questionnaires: a cross-sectional observational study. *São Paulo Medical Journal* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 14];136(6):520. Available from: </pmc/articles/PMC9897132/>
288. Schneider W, Jurenitsch S. Age- and Sex-Related Normative Data for the Foot Function Index in a German-Speaking Cohort. <http://dx.doi.org/10.1177/1071100716659747> [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2024 Mar 14];37(11):1238–42. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1071100716659747?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
289. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul 1;18(7):706–13.
290. Levitsky A, Forslind K, Van Vollenhoven RF. Predicted vs. observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis (POPeRA): results from a randomized trial. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2024 Mar 14];44(5):348–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03009742.2015.1019560>
291. Verhoeven MMA, Tekstra J, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, van Laar JM, Pethö-Schramm A, et al. Efficacy of Tocilizumab Monotherapy Versus Tocilizumab and Methotrexate Combination Therapy in the Prevention of Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: An Analysis Using Individual Patient Data From Multiple Clinical Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Mar 14];74(6):889–95. Available from: </pmc/articles/PMC9313860/>
292. Gaino JZ, Bértolo MB, Nunes CS, Sachetto Z, Landim SF, Magalhães E de P. The Structural Index Score and its relation to foot function, disability and physical performance tests in rheumatoid arthritis (RA) — A cross-sectional study. *The Foot*. 2022 May 1;51:101876.
293. Göksel Karatepe A, Günaydin R, Adibelli ZH, Kaya T, Duruöz E. Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis: the relationship with foot functions. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2024 Mar 14];13(2):158–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1756-185X.2010.01465.x>
294. Otter SJ, Lucas K, Springett K, Moore A, Davies K, Cheek L, et al. Foot pain in rheumatoid arthritis prevalence, risk factors and management: An epidemiological study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2010 Mar 8 [cited 2024 Mar 14];29(3):255–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-009-1312-y>
295. Svensson B, Forslind K, Andersson M. Unacceptable pain in the BARFOT inception cohort of patients with rheumatoid arthritis: a long-term study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2024 Mar 14];49(5):371–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009742.2020.1729404>
296. Gwinnutt JM, Sharp CA, Symmons DPM, Lunt M, Verstappen SMM. Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Mar 14];48(3):384. Available from: </pmc/articles/PMC6562164/>

297. Andersson MLE, Forslind K, Hafström I. Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the 2000s Have Equal Disability and Pain Despite Less Disease Activity Compared with the 1990s: Data from the BARFOT Study over 8 Years. *J Rheumatol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Mar 14];44(6):723–31. Available from: <https://www.jrheum.org/content/44/6/723>
298. Björk M, Dragioti E, Alexandersson H, Esbensen BA, Boström C, Friden C, et al. Inflammatory Arthritis and the Effect of Physical Activity on Quality of Life and Self-Reported Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Mar 14];74(1):31–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.24805>
299. Ingram T, Sengupta R, Standage M, Barnett R, Rouse P. Correlates of physical activity in adults with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Mar 14];42(10):1693. Available from: [/pmc/articles/PMC9439989/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39439989/)

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ANEXOS

11. ANEXOS

Anexo 1 INFORME COMITÉ ÉTICA: PEIBA



D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

CERTIFICA:

Que la **MODIFICACION RELEVANTE**, presentada para su valoración por este Comité de Ética del:

Estudio: ARC0001. - Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.

Código Portal de Ética: 0913-M1-22

Investigador Principal: Rafael Cáliz Cáliz

Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Ha sido evaluada en sesión celebrada el día 27/10/2022, y este Comité, conforme a lo establecido en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de Julio y la Orden SAS 3702009 de 16 de diciembre:

Centros que se incluyen:

- Hospital Universitario Regional de Málaga I.P D^a Laura Cano Garcia

Nuevos documentos :

- HIP y CI Versión de fecha 29/09/2022

Cuenta con el visto bueno de este Comité tal y como consta en acta nº 9/22 de fecha 27 de octubre de 2022.

Lo que firmo en Granada

Código:	6hwMS826PFIRMAEUjwGT82fL67mydz	Fecha	28/10/2022
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA		
Url De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	1/3



¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

ANEXO I COMPOSICIÓN DEL CEIM

Presidente/a
 D/D^a. AURORA BUENO CAVANILLAS
 Vicepresidente/a
 D/D^a. Paloma Muñoz de Rueda
 Secretario/a
 D/D^a. ANTONIO SALMERON GARCIA
 Vocales
 D/D^a. PATRICIA GALVEZ MARTIN
 D/D^e. Francisco Manuel Luque Martínez
 D/D^e. Juan Ramón Delgado Pérez
 D/D^e. Berta Goriet Sánchez
 D/D^e. José Darío Sánchez López
 D/D^e. Sonia Domínguez Almendros
 D/D^e. Juan Mozas Moreno
 D/D^e. SALVADOR ARIAS SANTIAGO
 D/D^e. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN
 D/D^e. Francisco O'Valle Ravassa
 D/D^e. Esther Espinola García
 D/D^e. ANTONIO MORALES ROMERO
 D/D^e. MARTA CUADROS CELORRIO
 D/D^e. MARIA ANGELES GARCIA LIROLA
 D/D^e. Encarnación Martínez García
 D/D^e. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO
 D/D^e. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE
 D/D^e. MANUEL MARTIN DIAZ
 D/D^e. ANGEL COBOS VARGAS
 D/D^e. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL
 D/D^e. MARIA DEL ROCIO MORON ROMERO
 D/D^e. Luis Javier Martínez González
 D/D^e. JESÚS CARDONA CONTRERAS
 D/D^e. Pilar Guijosa Campos
 D/D^e. Miguel Álvarez López
 D/D^e. RAFAEL MARIN JIMENEZ
 D/D^e. JOAQUINA MARTINEZ GALAN
 D/D^e. MARÍA DOLORES GARCÍA VALVERDE
 D/D^e. ESTHER MOLINA RIVAS
 D/D^e. ANTONIO JUAN PÉREZ FERNÁNDEZ
 D/D^e. ANTONIO JIMENEZ PACHECO

Que dicho Comité, está constituido y actua de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.
 Lo que firmo en Granada a

Código:	6hwMC826PPIRM4EUjw0T82FL6Tm/dz	Fecha:	28/10/2022
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA		
Url De Verificación	https://uc858.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	28



¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?



Código:	6hwPC82cPP1R94Eujw0T82fL67e/dz	Fecha:	29/10/2022
Firmado Por:	ANTONIO SALMERON GARCIA		
Url De Verificación:	http://w0838.juntadeandalucia.es/verificarfirma/	Página:	3/3



¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 2 INFORMACIÓN AL PACIENTE

Proyecto de investigación: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.

Objetivo principal:

- Analizar el mayor número de variables del pie asociadas a la deformación progresiva del pie en pacientes con AR.
- Objetivos secundarios:
 - Determinar prevalencias de diferentes afecciones del pie, como Hallux Abductus Valgus (Juanete), dedos en garra, pie plano adquirido.
 - Distinguir una herramienta útil a nivel podológico para estandarizar tratamientos ortopodológicos (plantillas).

Metodología empleada:

El estudio en el que usted participara ha sido diseñado en la Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias de la Salud, departamento de Enfermería-Podología, por Dr. Andrés Reinoso Cobo y Dr. Gabriel Gijón Noguero. Y será llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

El estudio se inició el año 2018 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, y continuara 5 años después con la intención de evaluar la evolución de la enfermedad a nivel del pie.

El estudio en el que usted participara consta de dos fases, la primera consiste en rellenar diferentes formularios muy utilizados en estudios de podología en pacientes con AR. Podrá contar con la ayuda del personal de investigación y con la posibilidad de aclaración de cualquier duda que se le presente en cualquier momento, esta fase le llevara un tiempo aproximado de 15 minutos.

La segunda fase será realizada por el personal de investigación, en ella se utilizaran diferentes métodos/escalas de evaluación del pie, validadas y utilizadas en investigación en el área de Podología. El tiempo requerido se estima entre 10 y 15 minutos.

Usted siempre tendrá la opción de abandonar el estudio revocando su consentimiento en cualquier momento que lo considere, nunca se ha de sentir obligado a continuar, ni ofrecer explicaciones del motivo.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Beneficios

Los beneficios que esperamos obtener con dicho estudio son disponer de una herramienta útil con la que evaluar el pie en pacientes con AR y proporcionar un tratamiento ortopodológico específico a cada paciente. A su vez será útil para abrir nuevas líneas de investigación del área de Ortopodología.

Ha de saber que su decisión voluntaria de participación o no en el proyecto de investigación, NO condicionara en NINGUN momento la asistencia médica que se le proporciona en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

El equipo de investigación le informa de que NO apreciamos RIESGOS potenciales para los voluntarios que participen en dicha investigación, al no ser preciso realizar ninguna técnica invasiva, ni procedimiento que ponga en peligro la integridad del paciente.

También le informamos que todos los datos recogidos serán codificados y el equipo de investigación está obligado a cumplir la LOPD 3/2018 como se detalla en el consentimiento informado.

Si precisa de alguna aclaración que no se recoja en este documento o de cualquier duda que le suponga, podrá dirigirse al personal de referencia.

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nº Registro: _____

Proyecto de investigación: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.

Yo el abajo firmante como **participante** o **representante legal**

Nombre:	Apellidos:
Firma:	A fecha: _____ / ____ / ____
	DNI: _____

1. He sido informado por algún miembro del equipo de investigación.
2. He leído la hoja de información que se me ha entregado.
3. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
4. He recibido suficiente información sobre el estudio.
5. Comprendo que mi participación es voluntaria.
6. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi autorización para que los miembros del equipo de investigación autorizados por el Hospital Universitario Virgen de las Nieves puedan utilizar datos recogidos en mi historia clínica referentes a la enfermedad de estudio, Artritis Reumatoide, siempre de forma anónima como exige la actual y vigente legislación.

Se me ha informado que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos de investigación.

Le informamos de la confidencialidad y protección de datos de carácter personal, de acuerdo con la LOPD 3/2018 que se describe a continuación:

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- *Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, dirijase a los investigadores principales del estudio Dra. Laura Cano García y/o Gabriel A. Gijón Noguero. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.*
- *Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán*

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal sólo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permitiera la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar al investigador principal del proyecto, Gabriel A. Gijón Noguerón ()

Yo como miembro del equipo de investigación me comprometo y garantizo que los datos obtenidos en este estudio solo serán utilizados para los fines específicos del mismo.

Nombre:	Apellidos:
Firma:	A fecha: _____ / ____ / _____
	DNI:

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 4 REVOCACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mediante la firma del presente documento declaro la revocación del consentimiento informado firmado en el que consentí participar en el estudio: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.

Yo el abajo firmante como **participante**

o representante legal

Nombre:	Apellidos:
Firma:	A fecha: _____ / ____ / ____
	DNI:

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 5 CUADERNO DE CAMPO, ESCALA EVA

Nombre:		Apellidos:			
Fecha Nacimiento	Edad:	Fecha recogida datos:	Nº Registro (rellenar por profesional):		
Años evolución Artritis Reumatoide:		Talla:	Peso:	Nº zapato:	

Escala EVA

Describe su sensación de dolor asignándole un número entre los siguientes valores del 0 al 10

DOLOR EN GENERAL										
SIN DOLOR										MÁXIMO DOLOR
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

DOLOR EN PIES										
SIN DOLOR										MÁXIMO DOLOR
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

TRATAMIENTO:

1. FAME (METOTREXATO)
2. TTO BIOLÓGICO
3. CORTICOIDES
4. AINES (PARACETAMOL, IBUPROFENO, NOLOLIL...)

USO DE PLANTILLAS

1. SI, ACTUALMENTE DE ORTOPEDIA
2. SI, ACTUALMENTE DE PODÓLOGO
3. ACTUALMENTE NO PERO LAS HE USADO
4. NO, NUNCA
5. ¿QUERRÍA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CON PLANTILLAS ESPECÍFICAS PARA SU ENFERMEDAD?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 6 FOOT FUNCTION INDEX (FFI)

Nº de días con dolor de pie (ponga 0 si no ha tenido dolor reciente): _____

Por favor conteste todas las preguntas. Puntue la función de su pie **durante la SEMANA pasada** de 1 (ausencia total de dolor o dificultad) a 10 (máximo dolor imaginable). Por favor lea cada pregunta y escriba un número del 1 al 10 en la casilla correspondiente.

Escala del dolor																					
Sin dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Máximo dolor imaginable									
1.	¿Intensidad del máximo dolor del pie?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.	¿le duele el pie por la mañana?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.	¿Dolor del pie al caminar?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4.	¿Dolor al estar de pie?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5.	¿Dolor al caminar con zapatos?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.	¿Dolor al permanecer de pie con zapatos?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7.	¿Dolor al caminar con plantillas?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.	¿Dolor al permanecer de pie con plantillas?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9.	¿Nivel de dolor al final del día?.										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Escala de Discapacidad																					
Sin dificultad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dificultad extrema que imposibilita la función									
10.	¿Tiene dificultad al andar en casa?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11.	¿Tiene dificultad al andar por la calle?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12.	¿Tiene dificultad al andar 500 metros?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13.	¿Tiene dificultad al subir escaleras?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14.	¿Tiene dificultad al bajar escaleras?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15.	¿Tiene dificultad al estar de puntillas?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16.	¿Tiene dificultad al levantarse de la silla?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17.	¿Tiene dificultad al subir el bordillo de la acera?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18.	¿Tiene dificultad al andar rápido?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Escala de Limitación de la Actividad																					
Nunca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Siempre									
19.	¿Permaneció en casa todo el día debido a los pies?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20.	¿Permaneció en la cama todo el día a causa de los pies?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21.	¿limitó sus actividades debido a sus pies?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22.	¿hizo uso de un dispositivo de ayuda (bastón, andador, muleta, etc) dentro de casa?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23.	¿hizo uso de un dispositivo de ayuda (bastón, andador, muleta, etc) fuera de casa?										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RESULTADO: _____ / 230x 100 _____ %																					

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 7 CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

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

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir **varios** pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

4. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional**?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**?

8. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 8 CUESTIONARIO MANCHESTER SOBRE EL DOLOR Y LA DISCAPACIDAD DEL PIE

CUESTIONARIO MANCHESTER SOBRE EL DOLOR Y LA DISCAPACIDAD DEL PIE

A continuación se le presentara algunas afirmaciones sobre problemas que la gente tiene debido al dolor en los pies.

Por cada afirmación indique si esto le ha sucedido durante este último mes.

Si es así, en el pasado mes ¿esto le ha ocurrido en algunos días, en la mayoría/todos los días?

POR FAVOR MARQUE UNA CASILLA PARA CADA AFIRMACION.

Durante el pasado mes me ha ocurrido esto:

Debido al dolor en mis pies:	Ninguna vez	En algunos días	La mayoría /Todos los días
Evito caminar por la calle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evito caminar largas distancias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No puedo caminar de una forma normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camino lentamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tengo que parar y descansar mis pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intento evitar superficies duras o rugosas cuando es posible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debido al dolor en mis pies:			
Evito estar de pie durante mucho de tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilizo el autobus o el coche con más frecuencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesito ayuda con las tareas de la casa y con la compra .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yo sigo hacienda las cosas pero con mas dolor y malestar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me vuelvo irritable cuando me duelen los pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me avergüenza la apariencia de mis pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me avergüenzo del calzado que tengo que llevar/ ponerme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tengo un dolor constante en mis pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis pies me duelen más por la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis pies me duelen más por la tarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tengo dolor punzante en mis pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debido al dolor en mis pies:			
Soy incapaz de realizar lo que solía hacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yo no hago las actividades que solía hacer (Deportes, baile, senderismo, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

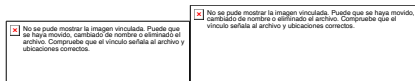
Anexo 9 ANTROPOMETRÍA

	Derecho						Izquierdo					
Descarga (paciente sentado con MMII en 90°)												
LONGITUD TOTAL DEL PIE	mm						mm					
LONGITUD 1ª ARTICULACIÓN MTF	mm						mm					
ALTURA MÁXIMA DEL ALI	mm						mm					
ANCHO DE MEDIOPIE	mm						mm					
ANCHO ANTEPIE	mm						mm					
ANCHO RETROPIÉ	mm						mm					
Carga (paciente en bipedestación)												
LONGITUD TOTAL DEL PIE	mm						mm					
LONGITUD 1ª ARTICULACIÓN MTF	mm						mm					
ALTURA MÁXIMA DEL ALI	mm						mm					
ANCHO DE MEDIOPIE	mm						mm					
ANCHO ANTEPIE	mm						mm					
ANCHO RETROPIÉ	mm						mm					
MHAV	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Clasificación Nijmegen 2º	0	1	2A	2B	3A	3B	0	1	2A	2B	3A	3B
Clasificación Nijmegen 3º	0	1	2A	2B	3A	3B	0	1	2A	2B	3A	3B
Clasificación Nijmegen 4º	0	1	2A	2B	3A	3B	0	1	2A	2B	3A	3B
Clasificación Nijmegen 5º	0	1	2A	2B	3A	3B	0	1	2A	2B	3A	3B
FPI												
• Cabeza Astrágalo												
• Curvatura Supra/infra maleolar												
• Calcáneo												
• Prominencia escafoides												
• Arco Longitudinal Interno												
• Abd/Add antepie												
FPI (total)												

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Anexo 10 LICENCIA FIGURAS

Figura 1 (11)



Este es un Acuerdo de Licencia entre María Gámez Guijarro (“Usuario”) y Copyright Clearance Center, Inc. (“CCC”) en nombre del Titular de los Derechos identificado en los detalles del pedido a continuación. La licencia consta de los detalles del pedido, los Términos y Condiciones Generales de Permisos del Mercado que se indican a continuación y los Términos y Condiciones del Titular de los Derechos que se incluyen a continuación.

Todos los pagos deben realizarse en su totalidad a CCC de acuerdo con los Términos y Condiciones Generales de Permisos del Mercado que aparecen a continuación.

Fecha de pedido

02-Oct-2024

Solicitar ID de licencia

1532008-1

ISSN

0021-8782

Tipo de uso

Republicar en una tesis/disertación

Editor

Editorial Blackwell Ltd.

Parte

Imagen/fotografía/ilustración

CONTENIDO CON LICENCIA

Título de la publicación

Revista de anatomía

Título del artículo

La cápsula articular: estructura, composición, envejecimiento y enfermedad.

Autor / Editor

SOCIEDAD ANATÓMICA DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA.

Fecha

01/01/1916

Idioma

Inglés

País

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Titular de los derechos

John Wiley & Sons - Libros

Tipo de publicación

Diario

Página de inicio

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

503

Página final

509

Asunto

3

Volumen

184 (Parte 3)

SOLICITAR DETALLES

Tipo de porción

Imagen/fotografía/ilustración

Número de imágenes/fotografías/ilustraciones

1

Formato (seleccione todas las opciones que correspondan)

Impreso, Electrónico

¿Quién republicará el contenido?

Autor del contenido solicitado

Duración del uso

Vida de la edición actual

Cantidad de unidades de por vida

Hasta 499

Derechos solicitados

Producto principal

Distribución

Mundial

Traducción

Idioma original de publicación

¿Copias para discapacitados?

No

¿Privilegios de edición menores?

No

¿Uso promocional incidental?

No

Divisa

EUR

NUEVOS DETALLES DEL TRABAJO

Título

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Nombre del instructor

María Gámez Guijarro

Nombre de la institución

Universidad de Málaga

Fecha de presentación prevista

12 de diciembre de 2024

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

DETALLES ADICIONALES

La persona u organización solicitante que debe aparecer en la licencia

María Gámez Guijarro

DETALLES DEL CONTENIDO SOLICITADO

Título, descripción o referencia numérica de la(s) porción(es)

504

Editor de Porción(es)

Ralphps, Jr.; Benjamin, M.

Volumen / Edición

184 (Parte 3)

Página o rango de páginas de la porción

503-509

Título del artículo/capítulo del que procede la porción

La cápsula articular: estructura, composición, envejecimiento y enfermedad.

Autor de la(s) porción(es)

Ralphps, Jr.; Benjamin, M.

Fecha de publicación de la porción

1 de junio de 1994

TÉRMINOS Y CONDICIONES DEL TITULAR DE LOS DERECHOS

En virtud del presente documento no se otorga ningún derecho, licencia o interés sobre ninguna marca comercial, nombre comercial, marca de servicio u otra marca ("Marcas") de WILEY o sus licenciantes, y usted acepta que no hará valer dicho derecho, licencia o interés con respecto a ello. No podrá alterar, eliminar ni suprimir de ninguna manera ningún derecho de autor, marca comercial u otros avisos que se muestren en el material de Wiley. Este Acuerdo será nulo si se tergiversó el Tipo de uso, el Formato, la Circulación o el Tipo de solicitante durante el proceso de concesión de licencias. En ningún caso la cantidad total de Materiales de Wiley utilizados en cualquier Producto principal, Compilación u Obra colectiva podrá comprender más del 5 % (si se trata de figuras o tablas) o del 15 % (si se trata de artículos o capítulos completos) de (la totalidad del) Producto principal, Compilación u Obra colectiva. Algunos títulos pueden estar disponibles bajo una licencia de acceso abierto. Es responsabilidad de los licenciantes identificar el tipo de licencia de acceso abierto bajo la cual se publicó el material solicitado y cumplir plenamente con los términos de esa licencia para el tipo de uso especificado. Se pueden encontrar más detalles en Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Términos y condiciones generales de permisos de Marketplace

Los siguientes términos y condiciones ("Términos Generales"), junto con los Términos y Condiciones del Editor aplicables, rigen el uso de las Obras por parte del Usuario de conformidad con las Licencias otorgadas por Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") en nombre de los Titulares de Derechos correspondientes de dichas Obras a través de los

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

servicios de licencias transaccionales del Mercado correspondiente de CCC (cada uno, un “Servicio”).

- 1) **Definiciones.** A los efectos de las presentes Condiciones Generales, se entenderá por:

“Licencia” es el uso autorizado que el Usuario obtiene a través de la plataforma Marketplace en una transacción de licencia particular, según se establece en la Confirmación de pedido.

“Confirmación de pedido” es la confirmación que CCC proporciona al Usuario al finalizar cada transacción del Mercado. “Términos de confirmación de pedido” son términos adicionales establecidos en Confirmaciones de pedido específicas que no se establecen en los Términos generales y que pueden incluir términos aplicables a un servicio de licencia transaccional de CCC en particular y/o términos específicos del Titular de derechos.

Los “Titulares de los derechos” son los titulares de los derechos de autor sobre las Obras para las que un Usuario obtiene licencias a través de la plataforma Marketplace, que se muestran en Confirmaciones de pedido específicas.

“Términos” significa los términos y condiciones establecidos en estos Términos Generales y cualquier Término de Confirmación de Pedido adicional colectivamente.

“Usuario” o “usted” es la persona o entidad que realiza el uso otorgado en virtud de la Licencia correspondiente. Cuando la persona que acepta los Términos en nombre de un Usuario es un profesional independiente u otro tercero a quien el Usuario autorizó para aceptar los Términos Generales en nombre del Usuario, dicha persona será considerada conjuntamente un Usuario a los efectos de dichos Términos.

“Obra(s)” son las obras protegidas por derechos de autor descritas en las Confirmaciones de pedido pertinentes.

- 2) **Descripción del Servicio.** El Mercado de CCC permite a los Usuarios obtener Licencias para utilizar una o más Obras de conformidad con todos los Términos pertinentes. CCC otorga Licencias como agente en nombre del titular de los derechos de autor identificado en la Confirmación de Pedido correspondiente.
- 3) **Aplicabilidad de los Términos.** Los Términos rigen el uso de las Obras por parte del Usuario en relación con la Licencia correspondiente. En caso de conflicto entre los Términos Generales y los Términos de Confirmación de Pedido, prevalecerán estos últimos. El Usuario reconoce que los Titulares de Derechos tienen total discreción para conceder o no cualquier permiso y para imponer o no limitaciones a cualquier concesión, y que CCC no tiene derecho a sustituir o modificar cualquier acto discrecional de un Titular de Derechos.
- 4) **Declaraciones; Aceptación.** Al utilizar el Servicio, el Usuario declara y garantiza que ha sido debidamente autorizado por el Usuario para aceptar, y por la presente acepta, todos los Términos.
- 5) **Alcance de la Licencia; Limitaciones y Obligaciones.** Todas las Obras y todos los derechos que se derivan de ellas, incluidos los derechos de autor, siguen siendo

propiedad única y exclusiva del Titular de los Derechos. La Licencia otorga únicamente los derechos expresamente establecidos en los términos y no transmite ningún otro derecho sobre ninguna Obra.

- 6) **Condiciones generales de pago.** El Usuario puede pagar al momento de realizar el pago con tarjeta de crédito o elegir que se le facture. Si el Usuario elige que se le facture, el Usuario deberá: (i) remitir los pagos en la forma identificada en las facturas específicas, (ii) a menos que se indique específicamente lo contrario en una Confirmación de pedido o un acuerdo escrito por separado, los Usuarios remitirán los pagos al recibir la factura correspondiente de CCC, ya sea mediante la entrega o notificación de la disponibilidad de la factura a través de la plataforma Marketplace, y (iii) si el Usuario no paga la factura dentro de los 30 días posteriores a la recepción, el Usuario puede incurrir en un cargo por servicio del 1.5% por mes o la tasa máxima permitida por la ley aplicable, lo que sea menor. Si bien el Usuario puede ejercer los derechos de la Licencia inmediatamente después de recibir la Confirmación de pedido, la Licencia se revoca automáticamente y es nula y sin efecto, como si nunca se hubiera emitido, si CCC no recibe el pago completo en forma oportuna.
- 7) **Límites generales de uso.** A menos que se indique lo contrario en la Confirmación de pedido, cualquier concesión de derechos al Usuario (i) implica únicamente los derechos establecidos en los Términos y no incluye usos posteriores o adicionales, (ii) no es exclusiva ni transferible, y (iii) está sujeta a todas y cada una de las limitaciones y restricciones (como, entre otras, las limitaciones a la duración del uso o la circulación) incluidas en los Términos. Una vez completado el uso autorizado según lo establecido en la Confirmación de pedido, el Usuario deberá obtener un nuevo permiso para el uso posterior de la(s) Obra(s) o cesar inmediatamente cualquier uso nuevo de la(s) Obra(s) y deberá hacer inaccesibles (por ejemplo, eliminando o eliminando enlaces u otros localizadores) cualquier copia posterior de la Obra. El Usuario solo podrá realizar modificaciones a la Obra si y según lo establecido expresamente en la Confirmación de pedido. Ninguna Obra podrá utilizarse de ninguna manera que sea ilegal, incluyendo, sin limitación, si dicho uso viola las leyes o regulaciones de sanciones aplicables, si es difamatorio, si viola los derechos de terceros (incluidos los derechos de autor, privacidad, publicidad u otra propiedad tangible o intangible de dichos terceros), o si es ilegal, sexualmente explícito u obsceno. Además, el Usuario no podrá combinar una Obra con ningún otro material que pueda resultar en daño a la reputación del Titular de los Derechos. Cualquier uso ilegal hará que todas las licencias aquí establecidas sean nulas y sin efecto. El Usuario acepta informar a CCC si tiene conocimiento de cualquier infracción de cualquier derecho en una Obra y cooperar con cualquier solicitud razonable de CCC o del Titular de los Derechos en relación con ello.
- 8) **Materiales de terceros.** En caso de que el material para el cual se solicita una Licencia incluya materiales de terceros (como fotografías, ilustraciones, gráficos, insertos y materiales similares) que se identifiquen en dicho material como utilizados con permiso (o un indicador similar), el Usuario es responsable de identificar y buscar licencias independientes (en virtud de este Servicio, si están disponibles, o de otro modo) para cualquiera de dichos materiales de terceros; sin una licencia independiente, el Usuario no podrá utilizar dichos materiales de terceros a través de la Licencia.
- 9) **Aviso de derechos de autor.** El uso de un aviso de derechos de autor adecuado para una Obra es una condición necesaria para cualquier Licencia otorgada en virtud del Servicio. A menos que se indique lo contrario en la Confirmación de pedido, un

aviso de derechos de autor adecuado se leerá básicamente de la siguiente manera: “Utilizado con permiso de [nombre del titular de los derechos], de [título de la Obra, autor, volumen, número de edición y año de los derechos de autor]; permiso otorgado a través de Copyright Clearance Center, Inc.”. Dicho aviso debe proporcionarse en un tamaño de fuente razonablemente legible y debe colocarse en una página de portada o en otro lugar que cualquier persona, al obtener acceso al material que es objeto de un permiso, pueda ver, o en el caso de Licencias de republicación, inmediatamente adyacente a la Obra tal como se utiliza (por ejemplo, como parte de una línea de firma o una nota a pie de página) o en el lugar donde se encuentran sustancialmente todos los demás créditos o avisos para la nueva obra que contiene la Obra republicada. La falta de inclusión del aviso requerido resultará en una pérdida para el Titular de los Derechos y CCC, y el Usuario será responsable de pagar daños liquidados por cada uno de dichos incumplimientos equivalentes al doble de la tarifa de uso especificada en la Confirmación del Pedido, además de la tarifa de uso en sí y cualquier otra tarifa y cargo especificado.

- 10) **Indemnización.** El Usuario por la presente indemniza y acepta defender al Titular de los Derechos y a CCC, y a sus respectivos empleados y directores, contra todas las reclamaciones, responsabilidades, daños, costos y gastos, incluidos los honorarios y gastos legales, que surjan de cualquier uso de una Obra que vaya más allá del alcance de los derechos otorgados en este documento y en la Confirmación de Pedido, o cualquier uso de una Obra que haya sido alterada de cualquier manera no autorizada por el Usuario, incluidas las reclamaciones por difamación o infracción de los derechos de autor, publicidad, privacidad u otra propiedad tangible o intangible.
- 11) **Limitación de responsabilidad.** BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA CCC O EL TITULAR DE LOS DERECHOS SERÁN RESPONSABLES DE NINGÚN DAÑO DIRECTO, INDIRECTO, CONSECUENTE O INCIDENTAL (INCLUIDOS, SIN LIMITACIÓN, LOS DAÑOS POR PÉRDIDA DE BENEFICIOS O INFORMACIÓN COMERCIAL, O POR INTERRUPCIÓN DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL) QUE SURJAN DEL USO O LA INCAPACIDAD DE USAR UNA OBRA, AUNQUE UNO O AMBOS HAYAN SIDO ADVERTIDOS DE LA POSIBILIDAD DE DICHOS DAÑOS. En cualquier caso, la responsabilidad total del Titular de los Derechos y CCC (incluidos sus respectivos empleados y directores) no excederá el monto total efectivamente pagado por el Usuario por la Licencia correspondiente. El Usuario asume plena responsabilidad por las acciones y omisiones de sus directores, empleados, agentes, afiliados, sucesores y cesionarios.
- 12) **Garantías limitadas.** LAS OBRAS Y LOS DERECHOS SE PROPORCIONAN “TAL CUAL”. CCC TIENE EL DERECHO DE OTORGAR AL USUARIO LOS DERECHOS OTORGADOS EN EL DOCUMENTO DE CONFIRMACIÓN DEL PEDIDO. CCC Y EL TITULAR DE LOS DERECHOS RECHAZAN TODAS LAS DEMÁS GARANTÍAS RELACIONADAS CON LAS OBRAS Y LOS DERECHOS, YA SEAN EXPRESAS O IMPLÍCITAS, INCLUYENDO, SIN LIMITACIÓN, LAS GARANTÍAS IMPLÍCITAS DE COMERCIALIZACIÓN O IDONEIDAD PARA UN PROPÓSITO EN PARTICULAR. PUEDEN REQUERIRSE DERECHOS ADICIONALES PARA USAR ILUSTRACIONES, GRÁFICOS, FOTOGRAFÍAS, RESÚMENES, INSERTOS U OTRAS PARTES DE LA OBRA (EN CONTRAPOSICIÓN A LA OBRA COMPLETA) DE UNA MANERA CONTEMPLADA POR EL USUARIO; EL USUARIO ENTIENDE Y ACEPTA QUE NI CCC NI EL TITULAR DE LOS DERECHOS PUEDEN TENER DICHOS DERECHOS ADICIONALES PARA OTORGAR.

- 13) **Efecto del incumplimiento.** El incumplimiento por parte del Usuario de cualquier monto en la fecha de vencimiento, o cualquier uso por parte del Usuario de una Obra que exceda el alcance de la Licencia establecida en la Confirmación de Pedido y/o los Términos, constituirá un incumplimiento sustancial de dicha Licencia. Cualquier incumplimiento que no se subsane dentro de los 10 días siguientes a la notificación por escrito dará lugar a la terminación inmediata de dicha Licencia sin previo aviso. Cualquier uso no autorizado (pero que pueda concederse bajo licencia) de una Obra que se termine inmediatamente tras la notificación de la misma podrá ser liquidado mediante el pago del precio de licencia ordinario del Titular de los Derechos correspondiente; cualquier uso no autorizado (y que no pueda concederse bajo licencia) que no se termine inmediatamente por cualquier motivo (incluido, por ejemplo, que los materiales que contienen la Obra no puedan retirarse razonablemente) estará sujeto a todos los recursos disponibles por ley o en equidad, pero en ningún caso a un pago de menos de tres veces el precio de licencia ordinario del Titular de los Derechos por el uso que pueda concederse bajo licencia más los costos y gastos del Titular de los Derechos y/o de CCC en los que se incurra para cobrar dicho pago.
- 14) **Condiciones adicionales para productos y servicios específicos.** Si un Usuario realiza uno de los usos descritos en esta Sección 14, se aplicarán las condiciones adicionales:
 - a) **Usos impresos de los contenidos y materiales de los cursos académicos (fotocopias para paquetes de cursos académicos o material para el aula).** Para las fotocopias para paquetes de cursos académicos o material para el aula se aplican los siguientes términos adicionales:
 - i) Las copias y antologías creadas bajo esta Licencia podrán ser realizadas y ensambladas por miembros del profesorado de forma individual o a solicitud de éstos por librerías o centros de copiado del campus, o por copisterías y otras entidades similares fuera del campus.
 - ii) Ninguna Licencia otorgada deberá en modo alguno: (i) incluir ningún derecho por parte del Usuario a crear una copia sustancialmente no idéntica de la Obra o a editar o modificar de cualquier otra manera la Obra (excepto mediante la eliminación de material inmediatamente anterior o posterior a la porción completa de la Obra copiada) (ii) permitir “empresas editoriales” en las que una antología en particular se comercialice sistemáticamente en múltiples instituciones.
 - iii) Sujeto a los Términos del Editor (y a pesar de cualquier contradicción aparente en la Confirmación del Pedido que surja de los datos proporcionados por el Usuario), cualquier uso autorizado bajo el servicio académico de pago por uso está limitado a lo siguiente:
 - A) cualquier Licencia otorgada se aplicará solo a una clase (que llevará un identificador único asignado por la institución y, por lo tanto, incluirá todas las secciones u otras subpartes de la clase) en una institución;

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

- B) el uso se limita a no más del 25% del texto de un libro o de los elementos de una colección publicada de ensayos, poemas o artículos;
 - C) el uso está limitado a no más del mayor de los siguientes: (a) 25% del texto de un número de una revista u otra publicación periódica o (b) dos artículos de dicho número;
 - D) ningún Usuario podrá vender o distribuir una antología en particular, ya sea fotocopiada o electrónica, en más de una institución de enseñanza;
 - E) en el caso de un permiso de fotocopia, el Usuario no podrá introducir ningún material en la memoria electrónica, salvo para producir una copia idéntica de una Obra antes o durante el período académico (o período análogo) para el que se haya concedido el permiso en cuestión. En caso de que el Usuario opte por conservar los materiales que sean objeto de un permiso de fotocopia en la memoria electrónica con el fin de producir copias idénticas más de un día después de dicha retención (pero dentro del alcance de cualquier permiso concedido), el Usuario deberá notificar a CCC de dicho hecho en la solicitud de permiso correspondiente y dicha retención constituirá una copia efectivamente vendida a los efectos de calcular las tarifas de permiso adeudadas; y
 - F) cualquier permiso otorgado expirará al final de la clase. Ningún permiso otorgado incluirá en modo alguno el derecho del Usuario a crear una copia sustancialmente no idéntica de la Obra ni a editar o modificar de cualquier otro modo la Obra (excepto mediante la eliminación de material inmediatamente anterior o posterior a la parte completa de la Obra copiada).
- iv) Libros y registros; derecho a auditoría. En relación con cada permiso otorgado en virtud del Servicio académico de pago por uso, el Usuario deberá mantener durante al menos cuatro años calendario completos libros y registros suficientes para que CCC determine la cantidad de copias realizadas por el Usuario en virtud de dicho permiso. CCC y cualquier representante que pueda designar tendrán derecho a auditar dichos libros y registros en cualquier momento durante el horario laboral habitual del Usuario, con dos días de aviso previo. Si una auditoría de este tipo determina que el Usuario ha pagado de menos o ha declarado de menos alguna fotocopia vendida o en un tres por ciento (3%) o más, entonces el Usuario deberá hacerse cargo de todos los costos de dicha auditoría; de lo contrario, CCC deberá hacerse cargo de los costos de dicha auditoría. Cualquier monto que, según dicha auditoría, haya sido pagado de menos por el Usuario deberá ser pagado inmediatamente a CCC por el Usuario, junto con los intereses correspondientes a una

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

tasa del 10% anual a partir de la fecha en que dicho monto se debió originalmente. Las disposiciones de este párrafo sobrevivirán a la terminación de esta Licencia por cualquier motivo.

- b) **Usos digitales de pago por uso de contenidos y materiales de cursos académicos (paquetes de cursos electrónicos, reservas electrónicas, sistemas de gestión del aprendizaje, intranets de instituciones académicas).** Para usos en paquetes de cursos electrónicos, publicaciones en reservas electrónicas, publicaciones en sistemas de gestión del aprendizaje o publicaciones en intranets de instituciones académicas, se aplican los siguientes términos adicionales:
 - i) Los pagos por uso sujetos a esta Sección 14(b) incluyen:
 - A) **Publicar reservas electrónicas, sistemas de gestión de cursos, paquetes de cursos electrónicos para contenido basado en texto**, que otorgan autorizaciones para importar el material solicitado en formato electrónico y permiten el acceso electrónico a este material a los miembros de una clase designada de la universidad o colegio, bajo la dirección de un instructor designado por la universidad o colegio, accesible solo bajo controles electrónicos apropiados (por ejemplo, contraseña);
 - B) **Publicar reservas electrónicas, sistemas de gestión de cursos, paquetes de cursos electrónicos para material que consista en fotografías u otras imágenes fijas no incrustadas en texto**, que otorga no solo las autorizaciones descritas en la Sección 14(b)(i)(A) anterior, sino también la siguiente autorización: incluir el material solicitado en los materiales del curso para su uso de conformidad con la Sección 14(b)(i)(A) anterior, incluido cualquier cambio de tamaño, formato o modificación de la resolución de dicho material solicitado (siempre que dicha modificación no altere el contenido editorial subyacente o el significado del material solicitado, y siempre que el contenido modificado resultante se use únicamente dentro del alcance y de una manera consistente con la autorización particular descrita en la Confirmación del pedido y los Términos), pero sin incluir ninguna otra forma de manipulación, alteración o edición del material solicitado;
 - C) **Publicar reservas electrónicas, sistemas de gestión de cursos, paquetes de cursos electrónicos u otra distribución académica de contenido audiovisual**, que otorga no solo las autorizaciones descritas en la Sección 14(b)(i)(A) anterior, sino también las siguientes autorizaciones: (i) incluir el material solicitado en los materiales del curso para su uso de conformidad con la Sección 14(b)(i)(A) anterior; (ii) mostrar y presentar el material solicitado a dichos miembros de dicha clase en el aula física o de forma remota mediante medios de transmisión en tiempo real u otros formatos de video; y (iii) “recortar” o

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

reformatear el material solicitado con fines de gestión de tiempo o contenido o facilidad de entrega, siempre que dicho "recorte" o reformateo no altere el contenido editorial subyacente o el significado del material solicitado y que el material resultante se utilice únicamente dentro del alcance y de una manera coherente con la autorización particular descrita en la Confirmación de pedido y los Términos. A menos que se establezca expresamente en la Confirmación de pedido pertinente, la Licencia no autoriza ninguna otra forma de manipulación, alteración o edición del material solicitado.

- ii) A menos que se establezca expresamente en la Confirmación de pedido correspondiente, ninguna Licencia otorgada deberá en modo alguno: (i) incluir ningún derecho por parte del Usuario a crear una copia sustancialmente no idéntica de la Obra o a editar o modificar de cualquier otra manera la Obra (excepto mediante la eliminación de material inmediatamente anterior o posterior a la porción completa de la Obra copiada o, en el caso de Obras sujetas a las Secciones 14(b)(1)(B) o (C) anteriores, como se describe en dichas Secciones) (ii) permitir "empresas editoriales" en las que cualquier material de un curso en particular se comercializaría sistemáticamente en múltiples instituciones.
- iii) Sujeto a cualquier otra limitación determinada en los Términos del Titular de los Derechos (y a pesar de cualquier aparente contradicción en la Confirmación de Pedido que surja de los datos proporcionados por el Usuario), cualquier uso autorizado bajo el servicio de pago por uso del contenido del curso electrónico está limitado a lo siguiente:
 - A) cualquier Licencia otorgada se aplicará solo a una clase (que llevará un identificador único asignado por la institución y, por lo tanto, incluirá todas las secciones u otras subpartes de la clase) en una institución;
 - B) el uso se limita a no más del 25% del texto de un libro o de los elementos de una colección publicada de ensayos, poemas o artículos;
 - C) el uso está limitado a no más del mayor de los siguientes: (a) 25% del texto de un número de una revista u otra publicación periódica o (b) dos artículos de dicho número;
 - D) ningún Usuario podrá vender o distribuir ningún material en particular, ya sea fotocopiado o electrónico, en más de una institución de aprendizaje;
 - E) el acceso electrónico al material que es objeto de un permiso de uso electrónico debe estar limitado por medio de una contraseña electrónica, identificación de estudiante u

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

otro control que permita el acceso únicamente a los estudiantes e instructores de la clase;

- F) El usuario debe garantizar (mediante el uso de una portada electrónica u otro medio apropiado) que cualquier persona, al obtener acceso electrónico al material objeto de un permiso, verá:
 - un aviso de derechos de autor adecuado, que identifique al titular de los derechos en cuyo nombre CCC ha otorgado el permiso,
 - una declaración en el sentido de que dicha copia se hizo de conformidad con el permiso,
 - una declaración que identifique la clase a la que se aplica el material y notifique al lector que el material se ha puesto a disposición electrónicamente únicamente para su uso en la clase, y
 - una declaración en el sentido de que el material no puede distribuirse posteriormente a ninguna persona fuera de la clase, ya sea mediante copia o transmisión y ya sea electrónicamente o en papel, y el Usuario también debe asegurarse de que dicha portada u otro medio se imprimirá en caso de que la persona que acceda al material elija imprimir el material o cualquier parte del mismo.
- G) cualquier permiso otorgado expirará al final de la clase y, en ausencia de otra forma de autorización, el Usuario deberá eliminar el material correspondiente de cualquier almacenamiento electrónico o bloquear el acceso electrónico al material correspondiente.
- iv) Los usos de partes separadas de una Obra, incluso si se van a incluir en el mismo material del curso o en la misma clase de la universidad o colegio, requieren permisos separados en virtud del Servicio de pago por uso de contenido del curso electrónico. A menos que se indique lo contrario en la Confirmación del pedido, cualquier concesión de derechos al Usuario se limita al uso completado a más tardar al final del período académico (o período análogo) para el que se concede cualquier permiso en particular.
- v) Libros y registros; derecho a auditoría. En relación con cada permiso otorgado en virtud del Servicio de contenido electrónico de cursos, el Usuario deberá mantener durante al menos cuatro años calendario completos libros y registros suficientes para que CCC determine la cantidad de copias realizadas por el Usuario en virtud de dicho permiso. CCC y cualquier representante que pueda

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

designar tendrán derecho a auditar dichos libros y registros en cualquier momento durante el horario laboral habitual del Usuario, con dos días de aviso previo. Si dicha auditoría determina que el Usuario ha pagado menos de lo debido o ha informado menos de lo debido en un tres por ciento (3%) o más de las copias electrónicas utilizadas, entonces el Usuario deberá hacerse cargo de todos los costos de dicha auditoría; de lo contrario, CCC deberá hacerse cargo de los costos de dicha auditoría. Cualquier monto que, según dicha auditoría, el Usuario haya pagado menos de lo debido deberá ser pagado inmediatamente a CCC por el Usuario, junto con los intereses correspondientes a una tasa del 10% anual a partir de la fecha en que dicho monto se debió originalmente. Las disposiciones de este párrafo sobrevivirán a la terminación de esta licencia por cualquier motivo.

- c) **Permisos de pago por uso para determinadas reproducciones (fotocopias académicas para reservas de bibliotecas e informes de préstamos interbibliotecarios) (usos comerciales internos o externos no académicos y entrega de documentos comerciales).** La Licencia excluye expresamente los usos enumerados en la Sección (c)(i)-(v) a continuación (que deben estar sujetos a una licencia independiente del Titular de los derechos correspondiente) para: fotocopias académicas para reservas de bibliotecas e informes de préstamos interbibliotecarios; y usos comerciales internos o externos no académicos y entrega de documentos comerciales.
 - i) el almacenamiento electrónico de cualquier reproducción (ya sea en texto simple, PDF o cualquier otro formato), excepto de forma transitoria;
 - ii) la introducción de Obras o reproducciones de las mismas en cualquier base de datos informática;
 - iii) reproducción de una Obra entera (copia de principio a fin), excepto cuando la Obra sea un solo artículo;
 - iv) reproducción para reventa a cualquier persona que no sea un cliente específico del Usuario;
 - v) republicación en cualquier otra forma. Para estos usos, se deben obtener las autorizaciones correspondientes a través de otros servicios de CCC o directamente del titular de los derechos.

Cualquier licencia otorgada está además limitada según lo establecido en las restricciones incluidas en la Confirmación del pedido y/o en estos Términos.

- d) **Reproducciones electrónicas en entornos en línea (no académicos: correo electrónico, intranet, Internet y extranet).** Para las “reproducciones electrónicas”, que generalmente incluyen el uso del correo electrónico (incluida la mensajería instantánea u otra transmisión electrónica a un grupo definido de destinatarios) o la publicación en una intranet, extranet o sitio de

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

intranet (incluida cualquier exhibición o ejecución incidental a ello), se aplican los siguientes términos adicionales:

- i) A menos que se establezca lo contrario en la Confirmación del pedido, la Licencia está limitada al uso completado dentro de los 30 días para cualquier uso en Internet, 60 días para cualquier uso en una intranet o extranet y un año para cualquier otro uso, todo ello medido a partir de la "fecha de publicación" identificada en la Confirmación del pedido, si la hubiera, y de lo contrario a partir de la fecha de la Confirmación del pedido.
 - ii) El Usuario no puede realizar ni permitir ninguna alteración en la Obra, a menos que se establezca expresamente en la Confirmación del Pedido (después de la solicitud del Usuario y la aprobación del Titular de los Derechos); siempre que, sin embargo, una Obra que consista en fotografías u otras imágenes fijas no incrustadas en texto pueda, si es necesario, ser redimensionada, reformateada o tener su resolución modificada sin permiso expreso adicional, y una Obra que consista en contenido audiovisual pueda, si es necesario, ser "recortada" o reformateada para fines de gestión de tiempo o contenido o facilidad de entrega (siempre que dicho cambio de tamaño, reformateo, modificación de resolución o "recorte" no altere el contenido editorial subyacente o el significado de la Obra utilizada, y que el material resultante se utilice únicamente dentro del alcance y de una manera consistente con la Licencia particular descrita en la Confirmación del Pedido y los Términos.
- **15) Varios.**
 - a) El Usuario reconoce que CCC puede, de vez en cuando, realizar cambios o adiciones al Servicio o a los Términos, y que el Titular de los Derechos puede realizar cambios o adiciones a los Términos del Titular de los Derechos. Dichos Términos actualizados reemplazarán los términos y condiciones anteriores en el flujo de trabajo del pedido y serán efectivos para cualquier Licencia posterior, pero no se aplicarán a las Licencias ya otorgadas y pagadas según un conjunto de términos anterior.
 - b) El uso de la información relacionada con el Usuario recopilada a través del Servicio se rige por la política de privacidad de CCC, disponible en línea en www.copyright.com/about/privacy-policy/.
 - c) La Licencia es personal para el Usuario. Por lo tanto, el Usuario no podrá ceder ni transferir a ninguna otra persona (ya sea una persona física o una organización de cualquier tipo) la Licencia ni ningún derecho otorgado en virtud de la misma; no obstante, cuando corresponda, el Usuario podrá ceder dicha Licencia en su totalidad mediante notificación por escrito a CCC en caso de una transferencia de todos o prácticamente todos los derechos del Usuario sobre cualquier material nuevo que incluya la(s) Obra(s) licenciada(s) en virtud de este Servicio.
 - d) Ninguna modificación o exención de los Términos es vinculante a menos que se establezca por escrito y esté firmada por las partes correspondientes,

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

incluido, cuando corresponda, el Titular de los Derechos. El Titular de los Derechos y CCC se oponen por la presente a cualquier término contenido en cualquier escrito preparado por o en nombre del Usuario o sus directores, empleados, agentes o afiliados y que pretenda regir o de otro modo relacionarse con la Licencia descrita en la Confirmación de Pedido, que sean de alguna manera incompatibles con los Términos establecidos en la Confirmación de Pedido y/o en los procedimientos operativos estándar de CCC, ya sea que dicho escrito se prepare antes, simultáneamente o después de la Confirmación de Pedido, y ya sea que dicho escrito aparezca en una copia de la Confirmación de Pedido o en un instrumento separado.

- e) La Licencia descrita en la Confirmación de Pedido se regirá e interpretará de conformidad con la ley del Estado de Nueva York, EE. UU., sin tener en cuenta los principios de conflicto de leyes de la misma. Cualquier caso, controversia, demanda, acción o procedimiento que surja de, en conexión con, o relacionado con dicha Licencia se presentará, a discreción exclusiva de CCC, en cualquier tribunal federal o estatal ubicado en el Condado de Nueva York, Estado de Nueva York, EE. UU., o en cualquier tribunal federal o estatal cuya jurisdicción geográfica cubra la ubicación del Titular de los Derechos establecida en la Confirmación de Pedido. Las partes se someten expresamente a la jurisdicción personal y competencia de cada uno de dichos tribunales federales o estatales.

Última actualización: octubre de 2022

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

Figura 3 y 5 (27)

S **Susana Hernando**
para mí ▾ 25 sept 2024, 16:47 (hace 7 días) ☆ 😊 ↶ ⋮

Buenas tardes María,

No hay ningún problema para que utilices las imágenes siempre y cuando referencias que dichas imágenes están tomadas de la GUIPCAR y menciones al : Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.

Un saludo,

⋮

Susana Hernando López
Clinical Trial Assistant --Unidad de Investigación
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA
C/ Marqués del Duero, 5 - 1ª Planta --28001 – MADRID
T.- / Directo:

www.ser.es/ / www.inforeuma.com



Figura 4 (31)

**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Sep 25, 2024

This Agreement between María Gámez Guijarro ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5875850758585
License date	Sep 25, 2024
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Arthritis Research & Therapy
Licensed Content Title	Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis
Licensed Content Author	Alan J Silman et al
Licensed Content Date	May 9, 2002
Type of Use	Thesis/Dissertation

Figura 6 (9)

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Sep 25, 2024

This Agreement between María Gámez Guijarro ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5875860841689
License date	Sep 25, 2024
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Rheumatology
Licensed Content Title	Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment
Licensed Content Author	Georg Schett et al
Licensed Content Date	Sep 25, 2012
Type of Use	Thesis/Dissertation

Figura 7 (88)

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Sep 25, 2024

This Agreement between María Gámez Guijarro ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5875860336995
License date	Sep 25, 2024
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Licensed Content Title	Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography
Licensed Content Author	Mikkel Østergaard,Susanne Juhl Pedersen,Uffe Møller Døhn
Licensed Content Date	Dec 1, 2008

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

PUBLICACIONES

¿Disminuyen los tratamientos biológicos el dolor en el pie y mejoran significativamente la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide?

12. PUBLICACIONES

Art. 1 (234)

Art. 2 (258)