

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Tesis Doctoral

**CARACTERÍSTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE
RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**Universidad de Málaga
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud**

Tesis Doctoral presentada por:

Andrés Reinoso Cobo

Para la obtención del título de Doctor

DIRECCIÓN DE TESIS

**Dr. D. Gabriel Antonio Gijón Noguero
Dra. D^a. Ana Belén Ortega Ávila
Dr. D. Rafael Antonio Cáliz Cáliz**

Málaga Julio 2020



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Andrés Reinoso Cobo

 <http://orcid.org/0000-0002-1185-2941>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



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

<http://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

CARACTERÍSTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de Málaga
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral presentada por:

Andrés Reinoso Cobo

Para la obtención del título de Doctor

DIRECCIÓN DE TESIS

Dr. D. Gabriel Antonio Gijón Noguerón
Dra. D^a. Ana Belén Ortega Ávila
Dr. D. Rafael Antonio Cáliz Cáliz

Málaga Julio 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

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

D./Dña ANDRÉS REINOSO COBO

Estudiante del programa de doctorado CIENCIAS DE LA SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: CARACTERÍSTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

Realizada bajo la tutorización de GABRIEL ANTONIO GIJÓN NOGUERÓN y dirección de GABRIEL ANTONIO GIJÓN NOGUERÓN, ANA BELEN ORTEGA AVILA, RAFAEL CÁLIZ CÁLIZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

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 a 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 13 de JULIO de 2020

Fdo.: ANDRÉS REINOSO COBO



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud

D. Gabriel Antonio Gijón Noguero, Doctor por la Universidad de Málaga,
Profesor Contratado Doctor del Departamento de Enfermería (Podología) de la
Universidad de Málaga.

Certifica que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Andrés Reinoso
Cobo, "CARACTERISTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE RELACIONADAS
CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE", ha sido
realizado bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones apropiadas en
cuanto a contenido y rigor científico para ser prestado a trámite de lectura.

Y para que conste donde convenga firmo el presente en Málaga a 13 de Julio
de dos mil veinte.

Fdo. Dr. Gabriel Antonio Gijón Noguero.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud

Dña. Ana Belén Ortega Ávila, Doctora por la Universidad de Málaga, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Enfermería (Podología) de la Universidad de Málaga.

Certifica que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Andrés Reinoso Cobo, "CARACTERISTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE", ha sido realizado bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico para ser prestado a trámite de lectura.

Y para que conste donde convenga firmo el presente en Málaga a 13 de Julio de dos mil veinte.

Fdo. Dra. Ana Belén Ortega Ávila.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud

D. Rafael Cáliz Cáliz, Doctor por la Universidad de Granada, Profesor del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada.

Certifica que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Andrés Reinoso Cobo, “CARACTERÍSTICAS MORFOESTRUCTURALES DEL PIE RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”, ha sido realizado bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico para ser prestado a trámite de lectura.

Y para que conste donde convenga firmo el presente en Málaga a 13 de Julio de dos mil veinte.

Fdo. Dr. Rafael Cáliz Cáliz.

“Para ser profesor universitario no solo hay que saber investigar, sino que hay que investigar bien, que si no se investiga bien puede ser uno lo que sea, pero nunca será profesor universitario.”

Dr. Fernando Reinoso Suárez (1927-2019)

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fernando Reinoso Suárez (Mecina Bombarón, Granada 17 de marzo de 1927 – 5 de mayo de 2019). Gracias por tus palabras, tú ayuda incondicional y acogida en tu hogar cuando solo nos conocíamos por nuestro parentesco. Gracias por tu aportación a la Neurociencia. Gracias por tu aportación a la Medicina.

Al Dr. Gabriel A. Gijón Noguerón, gracias amigo, tú fuiste quien me mostró el camino y me animó a seguirlo, has sido la fuerza que me impulsaba a continuar, supiste aprovechar mis virtudes y encajarme en este gran puzzle. Nunca cambies, la podología necesita gente como tú, con pasión, implicación, constancia y energía infinita. Y yo, amigos como tú.

A la Dra. Ana Belén Ortega Ávila, gracias por tu aportación, por tu tiempo y tus palabras, fuiste una gran profesora y has sido una gran compañera en este largo camino.

Al Dr. Rafael A. Cáliz Cáliz, gracias por colaborar en la investigación realizada en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Gracias por la puerta que has abierto que permitirá a profesionales como tú tener una herramienta más con la que facilitar el camino a pacientes con artritis reumatoide.

Al Dr. José Miguel Morales Asencio, un referente y pionero en la investigación en Enfermería, el día que tuve el honor de conocerte fue algo accidentado, gracias por abrirme los ojos, gracias por tu colaboración y consejos que me han servido para terminar uno de mis grandes sueños.

A todo el equipo de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, en especial a Miguel Ángel, Susana, Menchu, Amelia y Mati, gracias por vuestra colaboración.

A todo el equipo que trabaja detrás de los proyectos de investigación del HUVN-FIBAO que me han facilitado el trabajo, en especial a Ángela, Manuela, María Luisa, Rocío, Ruth... gracias por hacer fácil lo difícil.

A María Teresa Vallejo Velázquez, la ciencia no solo son los nombres que aparecen en los papeles, la ciencia son personas como tú que aportan su tiempo, ilusión y esfuerzo. Gracias por todo lo que me has enseñado y todo el trabajo incondicional que has hecho por mí en este ambicioso proyecto. Gracias.

A la Dra. María Belén García Ortega, quién iba a decir que dos doctorandos de patologías tan dispares iban a formar tan buen equipo. Gracias por unirme a mi guerra personal y aportar tu experiencia. Ánimo Doctora, ya queda menos para un trabajo de investigación juntos. Gracias.

A cada uno de los voluntarios que cedisteis vuestro tiempo e historia, colaborando con mi pequeña aportación a la Podología en el campo de investigación de Reumatología. Gracias.

A todos los socios de AMARE que fuisteis el inicio de esta bonita historia, en especial a Remedios y Marta por vuestra constancia y perseverancia para que la artritis reumatoide tenga voz.

A toda mi familia, gracias por ser Reinoso y Cobo, a los presentes, futuros y a los que nos dejaron historias maravillosas que siempre se recordarán. Estoy orgulloso de formar parte de esta gran familia.

A mi tía, la Dra. María Dolores Reinoso López, gracias por tu ayuda y consejos que me han hecho llegar hasta aquí y continuar aprendiendo cada día un poquito más.

A mis cuatro hermanos, Manolo, Marta, Montse y Carlos. No se puede tener mejor familia. No necesito dispensar profusa y repetidamente elogios, sois los mejores hermanos que podía

tener. En especial a Carlos, mi esfuerzo, constancia y las innumerables horas que he pasado escribiendo mi conocimiento e investigación no habrían sido igual sin tu aportación. Gracias por esos detalles que hacen que todo mi esfuerzo destaque más.

A todos esos amigos que a lo largo de mi vida han estado, están y estarán, gracias por tantos buenos momentos, y los que nos quedan. ¡Gracias *Brothers*! En especial a Alejandro Santiago, tu afán por la perfección en tu trabajo ha permitido que toda la información que en estas páginas he recogido tenga un estilo propio y personalizado. Gracias por tu excelente trabajo.

A mi padre, gracias por esos “genes Reinoso” que me has dado que en nuestro fenotipo se representan con trabajo y constancia. Siempre serás mi referente, siempre serás mi cabezón favorito.

A mi madre, por tu ayuda, por estar siempre por y para todo, por animarme en todas mis decisiones, gracias por ser la persona más importante de mi vida.

A los dos mejores descubrimientos de mi vida, Hugo e Ethan, gracias por regalarme esa sensación única que la ciencia nunca podrá explicar, os quiero.

A la piedra angular de mi vida, Elena, gracias por compartir conmigo los buenos y malos momentos, gracias por tu paciencia, gracias por aguantar mi “obsesión” por aprender y seguir formándome. Gracias por acompañarme en esta nueva aventura. Te quiero.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: MARCO CONCEPTUAL	29
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.	31
1.1. ANATOMÍA APARATO LOCOMOTOR.	32
1.1.1. Hueso.	32
1.1.2. Articulaciones diartrosicas o sinoviales.	33
1.1.2.1. Cápsula articular.	33
1.1.2.2. Cavidad sinovial.	35
1.1.2.3. Líquido sinovial.	35
1.1.2.4. Cartílago hialino articular.	35
1.2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES, ARTRITIS REUMATOIDE.	37
1.3. HISTORIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.	39
1.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	42
1.5. ETIOPATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.	44
1.5.1. Factor genético como desencadenante artritis reumatoide.	44
1.5.2. Factores ambientales infecciosos como desencadenante de artritis reumatoide.	46
1.5.3. Factores ambientales no infecciosos como desencadenante de artritis reumatoide.	47
1.6. FISIOLÓGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.	48
1.6.1. Marcadores serológicos.	52
1.7. HISTOPATOLOGÍA ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE.	55
1.7.1. Mecanismos patogénicos.	56
1.7.1.1. Sinovitis a nivel articular.	56
1.7.1.2. Pannus.	58
1.7.1.3. Destrucción cartílago hialino articular.	58
1.7.1.4. Erosión ósea a nivel articular	59
1.8. CLÍNICA DE ARTRITIS REUMATOIDE	60
1.8.1. Manifestación articular	60
1.8.2. Manifestaciones extra-articulares.	60
1.8.2.1. Nivel de Vainas tendón.	61
1.8.2.2. Nivel bolsa sinovial o bursa.	61
1.8.2.3. Nivel muscular.	61
1.8.2.4. Nivel dermatológico.	61
1.8.2.5. Nivel vascular.	62
1.8.2.6. Nivel ocular.	62
1.8.2.7. Nivel pulmonar.	62
1.8.2.8. Nivel neurológico.	62
1.8.2.9. Nivel cardiaco	63
1.8.2.10. Nivel hematológico	63

1.9. DIAGNÓSTICO.	64
1.10. EVALUACIÓN.	65
1.10.1. Elementos de evaluación clínica de la artritis reumatoide.	66
1.10.2. Elementos de evaluación general de discapacidad y calidad de vida, métodos de evaluación en artritis reumatoide.	68
1.10.2.1. Health Assesment Questionnaire (HAQ)	69
1.10.2.2. Euro QoL- 5D (EQ-5D)	69
1.10.2.3. Medica Outcomes Study Short Form 36 (SF36)	70
1.10.3. Elementos de evaluación radiológica de artritis reumatoide.	71
1.11. PRONÓSTICO.	75
1.12. TRATAMIENTO.	78
1.12.1. DMARDs sintéticos.	79
1.12.2. DMARDb biológicos.	80
1.12.3. Efectos adversos DMARDb	82
1.12.4. Recomendaciones ACR y EULAR	84
 CAPÍTULO II: INTRODUCCIÓN	 85
2. ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE Y TOBILLO.	87
2.1. ARTICULACIONES DEL PIE.	88
2.2. PREVALENCIA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.	91
2.3. DEFORMACIÓN ESTRUCTURAL DEL PIE.	95
2.3.1. Antepié.	96
2.3.2. Mediopié	97
2.3.3. Retropié	98
2.3.4. Lesiones extrarticulares identificadas en el pie en pacientes con AR.	99
2.4. REPERCUSIÓN BIOMECÁNICA DE LA DEFORMACIÓN DEL PIE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.	101
2.5. MÉTODOS UTILIZADOS EN LA EVALUACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.	103
2.5.1. Métodos específicos del pie y tobillo.	104
2.5.1.1. Ankle Osteoarthritis Scale (AOS).	104
2.5.1.2. Foot Heal Status Questionnaire (FHSQ).	104
2.5.1.3. Foot and Ankle Abiliti Meassures (FAAM).	104
2.6. TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL PIE.	106
 CAPÍTULO III: OBJETIVOS	 107
3. OBJETIVOS	109
 CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODO	 111
4. MATERIAL Y MÉTODO.	113
4.1. DISEÑO Y MUESTRA DE ESTUDIO.	113

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	115
4.3. VARIABLES SELECCIONADAS.	116
4.3.1. MANCHESTER FOOT PAIN DISEASE INDEX (MFPDI).	117
4.3.2. MEDICAL OUTCOMES STUDY SHORT FORM (SF12).	117
4.3.3. LEEDS FOOT IMPACT SCALE (LFIS).	118
4.3.4. FOOT FUNCTION INDEX (FFI).	118
4.3.5. MCPOIL PLATAFORMA MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DEL PIE.	119
4.3.5.1. Longitud total del pie.	119
4.3.5.2. Longitud primera articulación metatarsofalángica.	119
4.3.5.3. Máxima altura del arco longitudinal interno.	119
4.3.5.4. Ancho de antepié.	120
4.3.5.5. Ancho mediopié.	121
4.3.5.6. Ancho de retropié.	121
4.3.6. NAVICULAR DROP.	121
4.3.7. ESCALA MANCHESTER HALLUX ABDUCTUS VALGUS.	122
4.3.8. CLASIFICACIÓN TRASTORNOS DE ANTEPIÉ NIJMEGEN.	123
4.3.9. FOOT POSTURE INDEX (FPI).	124
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	128
CAPÍTULO V: RESULTADOS	129
5. RESULTADOS	131
5.1. ESCALA PARA MEDIR DOLOR, DISCAPACIDAD Y ACTIVIDAD FÍSICA ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.	132
5.1.1. Gráfica 1.	132
5.1.2. Gráfica 2.	133
5.1.3. Gráfica 3.	133
5.1.4. Gráfica 4.	134
5.1.5. Gráfica 5.	134
5.1.6. Gráfica 6.	135
5.1.7. Gráfica 7.	135
5.1.8. Gráfica 8.	136
5.2. ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.	137
5.2.1. Gráfica 9.	137
5.2.2. Gráfica 10.	137
5.2.3. Gráfica 11.	138
5.2.4. Gráfica 12.	138
5.2.5. Gráfica 13.	139
5.2.6. Gráfica 14.	139
5.3. ANÁLISIS CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON AR.	140
5.3.1. Gráfica 15.	140
5.3.2. Gráfica 16.	141
5.3.3. Gráfica 17.	142

5.3.4. Grafica 18.	142
5.4. MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE CON RESPECTO AL COMPONENTE SF12 FÍSICO.	144
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN	145
6. DISCUSIÓN.	147
6.1. REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.	149
6.2. ANTROPOMETRÍA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.	151
6.3. ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFORMIDAD Y LAS ARTICULACIONES AFECTADAS EN EL PIE.	152
CAPÍTULO VII: LIMITACIONES, LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN	155
7.1. LIMITACIONES.	157
7.2. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:	158
7.2.1. Estudio retrospectivo autorizado por el Comité Ético PEIBA del HUVN.	158
7.2.2. Estudio tratamiento ortopodológicos autorizado por el Comité Ético PEIBA del HUVN.	159
7.3. PUBLICACIONES EN LAS QUE SE ESTÁ TRABAJANDO.	160
7.3.1. Análisis multivariante para estimar la correlación paramétrica entre las variables.	160
7.3.2. Prevalencia, de diferentes deformaciones en el grupo de estudio.	160
7.3.3. Influencia en el pie del tratamiento biológico en pacientes con AR.	160
7.4. PROSPECCIÓN.	161
CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES	163
8. CONCLUSIONES.	165
CAPÍTULO IX: PUBLICACIONES	167
CAPÍTULO X: BIBLIOGRAFÍA	171
CAPÍTULO XI: ANEXOS	193

LISTADO DE SIGLAS

ACPA: o Anti-CCP es Anticuerpo Antipeptídico Cíclico Citrulinado.

ACR: American College of Rheumatology.

AID: enzima arginina deiminasa, participa en el proceso de citrulinización del aminoácido arginina.

AINES: Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos.

ALI: Arco Longitudinal Interno del pie.

Anti-TNF- α : se conocen así los fármacos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral α .

APC: Células Presentadoras de Antígeno, en español CPA.

Articulaciones propias del pie:

- **AAE:** Articulación AstragaloEscafoidea.
- **ACaCu:** Articulación CalcaneoCuboidea.
- **ACCu:** Articulaciones CuneoCuboideas.
- **ACM:** Articulación CuneoMetatarsal.
- **ACuM:** Articulación Cuboides-Metatarsiano.
- **AEC:** Articulación EscafoCuneales.
- **AECu:** Articulación EscafoCuboidea.
- **AIC:** Articulaciones InterCuneales.
- **AIF:** Articulaciones InterFalangicas.
- **AIM:** Articulaciones InterMetatarsales.
- **AMTF:** Articulaciones MetatarsoFalángicas.
- **ASA:** Articulación SubAstragalina.
- **ATPA:** Articulación TibioPeroneoAstragalina.
- **MTT:** Metatarsiano.

AR: Artritis Reumatoide.

DE: Desviación Estándar.

DMARD: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (inglés). Mismo concepto FARMEs.

DMARDs: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos.

DMARDb medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

EULAR: European League Against Rheumatism.

FARME: Fármaco Antirreumático Modificadores de la Enfermedad.

FP: Fascia Plantar.

FR: Factor Reumatoide.

Gen HLA: Gen responsable del Antígeno Leucocitario Humano.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

HAV: *Hallux Abductus Valgus*,

HDA: High Disease Activity

IL: Interleuquinas.

IC: siglas en ingles de Consistencia Interna.

ICC: Siglas en ingles de Coeficiente de Correlación Interclase.

LDA: Low Disease Activity

MDA: Moderate Disease Activity

Métodos evaluación:

- **AOS:** Ankle Osteoarthritis Scale.
- **CDAI:** Clinical Disease Activity Index.
- **DAS28:** Disease Activity Score.
- **EVA:** Escala visual para evaluar el dolor, normalmente de 0 a 10.
- **EQ-5D:** EuroQol 5 dimensiones.
- **FAAM:** Foot and Ankle Abiliti Meassures.
- **FFI:** Foot Function Index.
- **FHSQ:** Foot Heal Status Questionaire.
- **FPI:** Foot Posture Index
- **LFIS:** Leeds Foot Impact Scale.
- **HAQ:** Healt Assesment Questionnaire.
- **MFPDI:** Manchester Foot Pain Disability Index.
- **MHAV:** Escala Manchester Hallux Abductus Valgus.
- **PAS:** Patient Activity Score
- **RAPID3:** Routine Assessment of Patient Index Data 3.
- **SDAI:** Simplified Disease Activity Index.
- **SEFAS:** Self-Reported Foot and Ankle Score.
- **SF12:** Medical Outcomes Study Short Form 12.
- **SF36:** Medical Outcomes Study Short Form 36.
- **SJC28:** recuento articulaciones inflamadas (en español NAD) (sobre 28).
- **TJC28:** recuento articulaciones tumefactas (en español NAT) (sobre 28).

MHC: Mayor Histocompatibility Complex (en español corresponde a HLA).

MTX: abreviatura metotrexato.

RANK: iniciales en inglés del receptor asociado al factor nuclear kappa beta.

RANKL iniciales en inglés de ligando de Receptor Activador para el Factor Nuclear kapa beta, pertenece al grupo TNF.

NF- κ B: Factor Nuclear kappa beta.

PAD: enzima Peptidil Arginina Deiminada, participa en el proceso de citrulinización del aminoácido arginina.

PCR: Proteína C Reactiva.

REM: Remisión

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TNF- α : Siglas en inglés de Factor Necrosis Tumoral α .

TAC: Tomografía Axial Computarizada

Tendones extrínsecos del pie:

- **AT:** Tendón de Aquiles.
- **EC:** Tendón Extensor Común.
- **EH:** Tendón Extensor del *Hallux*.
- **FC:** Tendón Flexor Común.

- **FH:** Tendón Flexor del *Hallux*.
- **PLC:** Tendón Peroneo Corto.
- **PLL:** Tendón Peroneo Largo.
- **TA:** Tendón Tibial Anterior.
- **TP:** Tendón Tibial Posterior.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Esquema de membrana sinovial, donde se observa la diferencia entre los sinoviocitos tipo A y B y su distribución, imagen obtenida del artículo “Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint Iwanaga et al.”	35
Ilustración 2 Explicación grafica de las diferentes fases que se identifican en la artritis reumatoide.	38
Ilustración 3 Datos de la gráfica extraídos de Epidemiology and genetics of Rheumatoid Arthritis, donde se recogen las diferentes prevalencias de la enfermedad en diferentes países y poblaciones.	42
Ilustración 4 En la gráfica de la izquierda podemos observar la relación de casos de AR diagnosticados en España, Europa y el resto del Mundo. A la derecha la comparativa de casos diagnosticados entre mujeres y hombres. Ambas graficas contemplan el periodo de tiempo desde 1990 a 2016. Datos obtenidos de la Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con AR 2019.	43
Ilustración 5 Representación gráfica del proceso autoinmune que se produce a nivel de la membrana sinovial. Se recogen los diferentes procesos inmunológicos que se han descrito en artritis reumatoide. Podemos observar las células que participan y las diferentes citoquinas descritas en la tabla 5. Ilustración obtenida y adaptada de “rheumatoid arthritis” Smolen et al.	51
Ilustración 6 Esquema básico inmunoglobulina con sus diferentes elementos:	52
Ilustración 7 Representación gráfica de articulación sinovial en el que podemos diferenciar a izquierda lo que sería una articulación en estado normal y a la derecha una articulación en un proceso de sinovitis y las células que podríamos identificar en una articulación afectada por artritis reumatoide. Ilustración obtenida y adaptada de “rheumatoid arthritis” Smolen et al.	57
Ilustración 8 Composición de diferentes métodos radiológicos con los que realizan una evaluación de la misma articulación con signos de AR, arriba a la izquierda (letras a-f) representa cortes de imágenes de TAC, abajo izquierda cortes de RMN (letras g-l) ambas secuencias a los 0, 6 y 12 meses y a la derecha radiografía a los 12 meses. Todas las imágenes son de la quinta articulación metacarpofalángica (mano). En las dos primeras apreciamos la erosión de la cabeza del quinto metacarpo y su evolución con claridad a diferencia de la imagen de radiografía a los 12 meses que no aporta información relevante. Imagen obtenida del artículo “Imaging in rheumatoid arthritis-status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography” Ostergard et al. 2008	77
Ilustración 9 Esquema general de evolución y cambio de tratamiento que se han de realizar en el proceso de la enfermedad AR. Siglas HDA High Disease Activity, MDA Moderate Disease Activity, LDA Low Disease Activity, REM Remisión. Esquema elaborado a partir de las recomendaciones de EULAR y ACR.	79

Ilustración 10 Representación gráfica de la acción de los diferentes fármacos DMARDb sobre las citoquina (IL6, TNF- α) y células diana.	81
Ilustración 11 Pie reumático escogido de la población de estudio de Reino Unido, a la izquierda fotografía y a la derecha radiografía en las que se aprecia la deformación encontrada con mayor frecuencia.	102
Ilustración 12 Pie reumático escogido de la población de estudio de la India, a la izquierda radiografía y a la derecha fotografía en las que se aprecia la deformación encontrada con mayor frecuencia.	102
Ilustración 13 Longitud total del pie.	120
Ilustración 14 Longitud 1ª AMTF.	120
Ilustración 15 Altura Maxima del ALI.	120
Ilustración 16 Ancho antepié.	120
Ilustración 17 Ancho mediopié.	120
Ilustración 18 Ancho de retropié.	120
Ilustración 19 Representación gráfica de Navicular drop, se puede diferenciar la posición de la tuberosidad del escafoides en posición del ASA neutra (controlada) con respecto a la posición de la tuberosidad del escafoides con el pie relajado (no controlada) en carga.	121
Ilustración 20 Representación gráfica de la escala Manchester Hallux Abductus Valgus. A) no hay deformación, B) deformación leve, C) deformación grave, D) deformación severa. Ilustración obtenida del artículo "The Grading of Hallux Valgus The Manchester Scale" Garrow et al. 2001.	122
Ilustración 21. Grado 0 clasificación Nijmegen.	123
Ilustración 22. Grado 1 clasificación Nijmegen.	123
Ilustración 23. Grado 2 clasificación Nijmegen.	123
Ilustración 24. Grado 3 clasificación Nijmegen.	123
Ilustración 25 Representación gráfica de la posición de la cabeza del astrágalo, posición medial y lateral de palpación.	125
Ilustración 26 Representación gráfica de la exploración de la curva supra e inframaleolar del maléolo peroneo (lateral).	125
Ilustración 27 Representación gráfica de la exploración de eversion e inversion del calcáneo.	126
Ilustración 28 Representación gráfica de la exploración de la region articulación AAE.	126
Ilustración 29 Representación gráfica de la exploración del arco longitudinal medial.	127
Ilustración 30 representación gráfica de la exploración de la desviación en abducción y aducción de antepié.	127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos ACR 1987 para artritis reumatoide.	40
Tabla 2. Criterios diagnósticos de clasificación ACR/EULAR 2010.	41
Tabla 3. Genes asociados a la artritis reumatoide clasificados por grupos relacionados con su vía de acción a nivel inmunológico y descrita su función.	45
Tabla 4. Microorganismos asociados a la artritis reumatoide y los mecanismos que se han descrito.	46
Tabla 5. Citoquinas más importantes que participan en el proceso inmunológico junto a sus funciones y la repercusión en el proceso de la enfermedad.	50
Tabla 6. Subgrupos de la muestra de estudio en relación con marcadores serológicos FR y ACPA con actividad de la enfermedad. Los diferentes métodos validados (DAS28, SDAI, CDAI) para estimar la actividad de AR.	53
Tabla 7. Evolución de los avances y conocimiento del proceso degenerativo de la enfermedad AR.	55
Tabla 8. Criterios de evaluación del estado de la enfermedad validados y aceptados por ACR y EULAR.	67
Tabla 9. 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.	68
Tabla 10. Métodos Radiológicos diseñados para evaluación del deterioro articular.	73
Tabla 11. Relación de factores predictivos de remisión independientes identificados en diferentes estudios y recogidos en una revisión realizada por Katchamart <i>et al.</i>	77
Tabla 12. Resumen DMARDs Sintéticos más frecuentes.	80
Tabla 13. Resumen fármacos modificadores de la enfermedad biológicos más utilizados y estudiados.	83
Tabla 14. Recomendaciones para estandarizar criterios terapéuticos y de diagnóstico de pacientes con AR.	84
Tabla 15. Esquema gráfico de los diferentes tipos de articulaciones sinoviales que podemos encontrar.	88
Tabla 16. Articulaciones sinoviales que encontramos en el pie, los huesos implicados, las estructuras asociadas y las características propias de cada una de ellas.	89
Tabla 17. Prevalencia de sintomatología y erosión articular en pie y tobillo en diferentes estudios específicos en pacientes con AR.	91
Tabla 18. Análisis comparativo de la deformación de antepié entre pacientes con uso habitual de calzado (población de Reino Unido) y pacientes que no utilizan calzado (población de la India).	96
Tabla 19. Descripción y operatividad de las variables por tipo y características.	116
Tabla 20. Valores y grupos de FPI establecidos para cuantificar pronación y supinación del pie en posición estática.	124

Tabla 21. Características de la muestra de estudio con respecto a la muestra de control según todos los elementos medidos en el estudio.	131
Tabla 22. Características de la muestra de estudio con respecto a la muestra de control según el cuestionario SF12.	140
Tabla 23. Modelo de regresión multivariante para la percepción de la salud física (SF12).	144

Capítulo I

MARCO CONCEPTUAL

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.

El termino enfermedad procede del latín *infirmity* prefijo *in-* “negación” lexema *firmi-* (procedente de *firmus*), “fuerza”; y el sufijo *-itas*, “abstracción” o “cualidad”. Su significado vendría a ser “falta de firmeza”, “invalidez” o “débil”.

Según definió Galeno, la enfermedad es una alteración de las funciones vitales, se representan de forma subjetiva, como el paciente lo describe (síntomas), y objetivas, cuando el profesional sanitario ha de cualificar y cuantificar mediante exploración física y pruebas complementarias (signos).

La medicina moderna, y las diferentes ramas sanitarias como podología, se afanan por reunir signos y síntomas de cada enfermedad y poder asociarlos, facilitando así el diagnóstico.

Cuando uno o varios signos o síntomas se repiten constantemente en una patología se denomina patognomónicos (característicos). No podemos olvidar que otros signos o síntomas pueden ser comunes o no en diferentes enfermedades, pero no dejan de ser igual de importantes para un buen diagnóstico.

El profesional sanitario a través de una detallada y correcta anamnesis podrá realizar un buen diagnóstico teniendo como guía los síntomas característicos de cada enfermedad, en ocasiones cuando dichos signos no se manifiestan debe ir enlazando criterios comunes que manifieste el paciente hasta llegar al diagnóstico clínico.

La reumatología es una subespecialidad joven de medicina interna, pero muy dinámica, que se ocupa de la patología del aparato locomotor no quirúrgica y todas las enfermedades de tejido conjuntivo. Una de las enfermedades que estudia, diagnostica y trata es la artritis reumatoide (1,2).

1.1. ANATOMÍA APARATO LOCOMOTOR.

En este apartado se recogen exclusivamente las estructuras de especial interés cuando estudiamos la Artritis Reumatoide (AR). Al ser una enfermedad autoinmune del aparato locomotor y más en concreto a nivel articular, veremos las diferentes estructuras que pueden verse afectadas.

1.1.1. HUESO.

El esqueleto humano, eliminando los huesos sesamoideos, consta de 213 huesos. Podemos dividirlos en tres subgrupos (3–6):

- Esqueleto apendicular.
- Esqueleto axial.
- Huesos propios auditivos.

Cada hueso presenta un remodelado constante, necesario para su adaptación a cambios biomecánicos, eliminación de hueso deteriorado, reparación de daños microscópicos, etc., reemplazándolo por hueso nuevo, preservando la integridad y resistencia ósea (3,4,6,7).

Las funciones que se le asignan al esqueleto son: soporte estructural, permitir el movimiento y locomoción, protección de órganos vitales, homeostasis mineral, equilibrio ácido-base, depósito de factores de crecimiento y citoquinas y proporcionar el lugar (médula ósea) donde se producirá la hematopoyesis (6–8).

En el esqueleto se distinguen dos formas: en un 80% el hueso cortical, denso y sólido; y el hueso trabecular en un 20% formando una red en forma de panal, compuesto de varillas trabeculares. Cada hueso, y según su región, presentará diferentes proporciones de los diferentes tipos, por ejemplo el fémur presenta en la cabeza femoral un 50/50 y en la diáfisis radial un 95/5 (3,6,8).

A nivel cortical diferenciamos dos partes: la superficie perióstica externa donde la formación es mayor a la resorción ósea y una superficie endóstica interna donde la resorción es mayor que la formación (5,6).

Encontramos varias estructuras características de la porción periarticular (3,5,9):

- Hueso trabecular formado por filamentos calcificados, trabéculas, donde se aloja la matriz ósea. A mayor porosidad, mayor fragilidad del hueso. Su distribución es interna.
- Hueso cortical siendo su distribución periférica y con grosor variable según las tensiones, peso o fricción que soporte. Su función es puramente mecánica aumentando la resistencia del hueso. El hueso cortical recubre el hueso trabecular y las carillas articulares.
- Pequeños canales óseos que atraviesan desde la membrana sinovial externa al espacio medular a través del hueso cortical, por ellos discurrirán los microvasos y terminaciones nerviosas.

Los huesos que forman articulaciones sinoviales, a diferencia de los que forman otros tipos de articulaciones, presentan un cartílago articular formado por tejido conectivo hialino, proporcionando una superficie eficiente que facilita la locomoción, evitando el desgaste de las carillas articulares (3–6,8,10).

En su superficie se encuentra una vaina de tejido conectivo fibroso anclado firmemente al hueso, denominada periostio, excepto en las articulaciones con cartílago articular que contienen vasos sanguíneos y fibras nerviosas (3,4,7).

El hueso es un tejido conjuntivo vivo, a diferencia de otros tejidos conjuntivos, con la capacidad de formación y destrucción en equilibrio (se autorrepara), presenta un proceso de mineralización el cual le proporciona sus propiedades mecánicas (6,9).

Su composición a nivel general es de un 2% de células, 68% mineral y 30% orgánica. Las células, aun siendo un porcentaje bajo del tejido, presentan una gran actividad celular formando un equilibrio entre la destrucción y formación (3,9).

Podemos identificar 3 principales tipos de células (3,9,11):

- Osteoblastos: células formadoras de hueso.
- Osteoclastos: células cuya función es destrucción de hueso.
- Osteocitos: células diferenciadas del linaje osteoblástico, pierden la capacidad de división, y permanecen rodeadas de matriz ósea mineralizada.

Los osteoblastos y osteoclastos son las células encargadas del proceso de remodelación ósea, ambas están perfectamente acopladas para llevar una resorción secuencial del hueso deteriorado y formación de hueso nuevo. Los sitios de remodelación pueden producirse al azar o dirigidos a áreas que precisan reparación (3,11).

Una vez finalizada la resorción se inicia el proceso de formación ósea mediada por los osteoblastos principalmente, tarda en completarse entre 4 y 6 meses. Los osteoblastos sintetizan una nueva matriz de colágeno y regulan la mineralización quedando rodeados y transformándose en osteocitos. La tasa de remodelación normal al año es de un 2-3% del hueso total (3,11).

1.1.2. ARTICULACIONES DIARTRÓICAS O SINOVIALES.

Las articulaciones diartrosis son el tipo más complejo de articulación y a su vez de las más comunes del aparato locomotor. Se caracterizan por presentar entre los huesos que la componen un espacio articular, cartílago hialino específico recubriendo las superficies articulares y una membrana que cubre, aísla y contiene el líquido sinovial (4,7,10–12).

Podemos identificar las siguientes estructuras: cápsula articular, cavidad sinovial, líquido sinovial, cartílago articular (10,12–14).

1.1.2.1. CÁPSULA ARTICULAR.

La cápsula articular es fundamental para un correcto funcionamiento de las articulaciones sinoviales, aislando y sellando el espacio articular (4,6,8,10,11).

Su otra función es proporcionar estabilidad, ya sea de forma pasiva, limitando movimientos no propios de la articulación y colaborando a su vez con ligamentos y tendones asociados, o activa a través de las terminaciones nerviosas propioceptivas (5,8,10).

Las lesiones en la cápsula provocan un aumento de laxitud, constricción y adhesión a estructuras circundantes (10,11).

Se ancla al hueso periarticular y el periostio será su prolongación anatómica siendo dos estructuras con diferente naturaleza, características y función (6,7,10).

Su grosor es directamente proporcional a las tensiones a las que sea sometida. Se observan diferentes grosores en distintas zonas de la articulación, aun así está formada únicamente por dos capas diferenciables (10,12,13):

- Membrana o vaina fibrosa externa: formada por tejido conectivo fibroso y compuesto por fibras de colágeno en disposición de haces entrelazados. Sus funciones son: aislar la articulación sinovial, proporcionar estabilidad y flexibilidad, aumentar la resistencia a la tracción, servir de anclaje a tendones y formar prolongaciones a modo de ligamentos capsulares.
- Membrana sinovial: La capa interna es una membrana revestida por una capa de células sinoviales (sinoviocitos) que podemos dividirla en dos subunidades:
 - La íntima sinovial que forma pliegues y vellosidades similares a un epitelio. Su función es la formación, secreción y reabsorción del líquido sinovial. Esta capa en una articulación normal está formada por una única capa de células, sinoviocitos.
 - La subintimal que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, células adiposas, fibras nerviosas y corpúsculos sensoriales. Su función es reabsorber el exceso de líquido sinovial y el intercambio con la sangre.

Los sinoviocitos se diferencian en dos tipos (ver Ilustración 1): (12,13):

- Sinoviocitos tipo A: su origen son células mononucleares transportadas en sangre (monocito/macrófagos), se les asignan las funciones de eliminar desechos producidos de la actividad articular y la capacidad de presentar antígenos. Histológicamente se les denomina macrófagos residentes (propios del tejido).
- Sinoviocitos tipo B: su origen es mesenquimal¹ (fibroblastos) y su principal función es la generación de líquido sinovial, colágeno y fibronectina. Presentan gran retículo endoplásmico rugoso y procesos dendríticos formando una red proteica en la superficie interna de la membrana sinovial, Su presencia y proliferación en la membrana sinovial es mayor que las células tipo A.

¹ Tejido mesenquimal: tejido de origen embrionario también conocido como mesénquima, procede del mesodermo que es la lámina celular intermedia que se produce en la embriogénesis, de él derivan los tejidos conectivos (ricos en fibras de colágeno y fibroblastos).

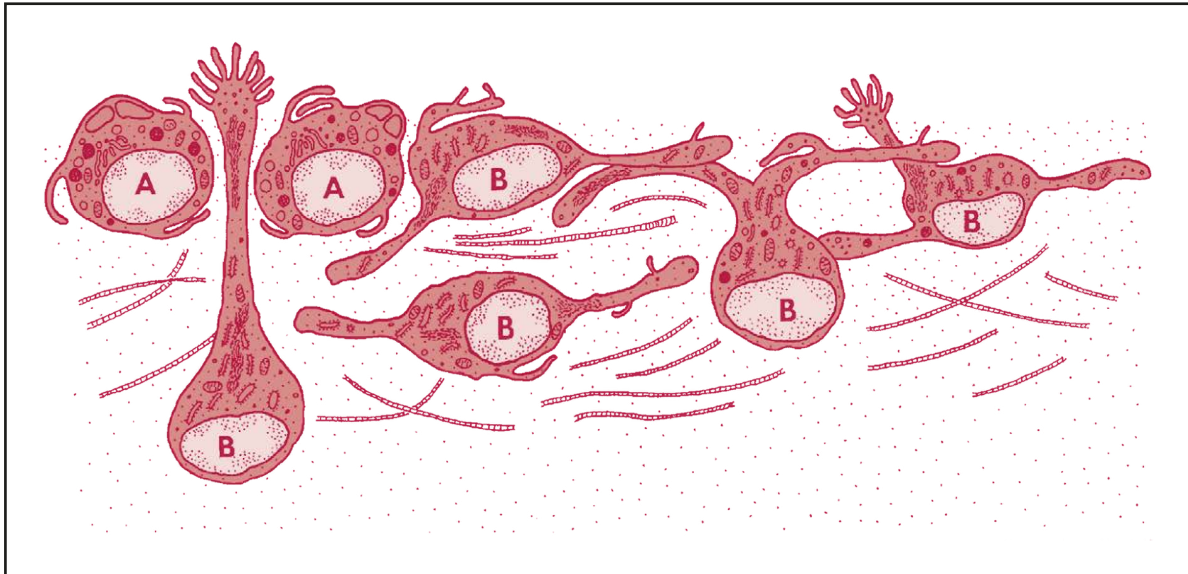


Ilustración 1 Esquema de membrana sinovial, donde se observa la diferencia entre los sinoviocitos tipo A y B y su distribución, imagen obtenida del artículo "Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint Iwanaga et al."

1.1.2.2. CAVIDAD SINOVAL.

Corresponde al espacio entre los huesos que forman la articulación, recubierta por la capsular articular, delimitada por las carillas articulares, y contiene el líquido sinovial y el cartílago articular (6,11,12).

1.1.2.3. LÍQUIDO SINOVAL.

El líquido sinovial rellena la cavidad articular. Sus funciones son hidratar, lubricar y servir de medio para la difusión de sustancias nutritivas al cartílago (4,7,11,12).

Está excretado por las células de la membrana sinovial tipo B, y la filtración de sustancias desde los capilares de la membrana sinovial (12,13).

El líquido sinovial normal es un fluido viscoso, amarillento y claro. La viscosidad es causada por las propiedades de las mucoproteínas que lo forman, el hialuronato (antes denominado ácido hialurónico) y es la que se encuentran en mayor proporción (7,12,13).

1.1.2.4. CARTÍLAGO HIALINO ARTICULAR.

Las articulaciones sinoviales presentan una estructura de tejido conectivo especializada, no presenta vasos sanguíneos, linfáticos, ni nervios, lo que limita su capacidad de regeneración. Su función principal es proporcionar una superficie lisa y lubricada que reduzca la fricción y resistencia a la compresión (6,7,11,14).

Tiene un grosor entre 2 y 4 mm, es el más abundante y con mayor distribución recubriendo las articulaciones. Está compuesto por una matriz proteica densa (colágeno tipo II, IX y XI, proteoglicanos y ácido hialurónico). Presenta una distribución dispersa de células muy especializadas en mantener el equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz llamados condrocitos (11,14).

En condiciones normales, la proliferación de los condrocitos está limitada por la pobre vascularización y el escaso aporte de nutrientes que llegan a la cavidad articular y la invasión de células ajenas está limitada (6,11).

1.2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES, ARTRITIS REUMATOIDE.

El grupo de enfermedades autoinmunes se caracteriza por una reacción del sistema inmune cuya diana es una molécula (autoantígenos) propia de alguna célula o tejido del individuo afectado, por lo tanto la sintomatología está directamente vinculada al tipo de tejido, células, estructura anatómica afectada... No todas las respuestas autoinmunes se consideran enfermedad si no se desarrolla sintomatología clínica (1,2).

Cuando hablamos de Artritis Reumatoide (AR) nos referimos a una enfermedad sistémica, inflamatoria y crónica; de patogenia inmunológica y etiología multifactorial desconocida. Su clínica es heterogénea y se caracteriza por afectación de articulaciones, principalmente sinoviales y en ocasiones otros tejidos y órganos. Su manifestación habitual es de poliartritis simétrica y progresiva, provocando un deterioro estructural y funcional irreversible. Debuta con aparición insidiosa de dolor y rigidez articular siendo el curso de la enfermedad fluctuante. Su pronóstico impredecible y su evolución es proporcional a un aumento progresivo de discapacidad, de la mortalidad prematura y una disminución en la calidad de vida (15–23).

La AR se considera una enfermedad muy relevante al ser una de las enfermedades prototipo autoinmune, muy estudiada y en la que se están haciendo grandes avances terapéuticos introduciendo nuevas terapias biológicas (24).

Aunque las articulaciones sinoviales sean las más frecuentes, realmente cualquier articulación puede verse afectada, con algunas curiosas excepciones por su infrecuencia, como las articulaciones interfalángicas distales, lumbares y sacroilíaca. Esta peculiaridad coincide con las articulaciones preferentes de otras artropatías como espondilitis o artritis psoriásica (22).

De todas las articulaciones sinoviales, las articulaciones de pequeño tamaño son en las que suelen aparecer los primeros síntomas de la enfermedad, como pueden ser en manos y pies. La heterogeneidad de la clínica conlleva presentaciones atípicas y patrones no asociables a la sintomatología común (15,16,22).

Además se han descrito otras manifestaciones clínicas extraarticulares asociadas a la AR, por lo general suelen presentarse en estadios avanzados de la enfermedad como pueden ser: nódulos reumatoides, vasculitis, pericarditis, pleuritis, neuropatía, relacionada con la vasculitis, glomerulonefritis, episcleritis y escleritis, queratoconjuntivitis, amiloidosis secundaria, anemia, aterosclerosis acelerada entre otros (15,16,21,25).

Estas manifestaciones extraarticulares no tienen por qué aparecer en todos los pacientes, se estima que aproximadamente el 40% de ellos pueden presentar alguno de los síntomas enumerados anteriormente (16,25).

Para un buen diagnóstico de la AR es imprescindible una buena historia clínica, un examen físico donde se recoja información de articulaciones dolorosas, inflamadas y tumefactas, pruebas bioquímicas y analíticas de laboratorio a tener en cuenta como son el factor reumatoide (FR), anticuerpo antiptérido cíclico citrulinado (ACPA), proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y su confirmación a través de pruebas radiológicas (16).

Un grupo de trabajo de ACR y EULAR se encargó de homogeneizar los conceptos de la enfermedad y estandarizarlos en grupos; ahora podemos diferenciar 6 fases de la enfermedad, tres de ellas preclínicas y otras tres clínicas (ver ilustración 2) (23,26–28):

- Fases preclínicas:
 - Fase A: predisposición genética, identificación de genes relacionados con la AR.
 - Fase B: hay un desencadenante del sistema inmune o exposición a factores de riesgo relacionados con la AR.
 - Fase C: se identifica respuesta autoinmune vinculante a AR sin sintomatología.
- Fases clínicas:
 - Fase D: el paciente refiere sintomatología, no se asocia con AR.
 - Fase E: se identifica artritis indiferenciada, sin tener información suficiente para confirmar diagnóstico de AR.
 - Fase F: Confirmación del diagnóstico de AR.

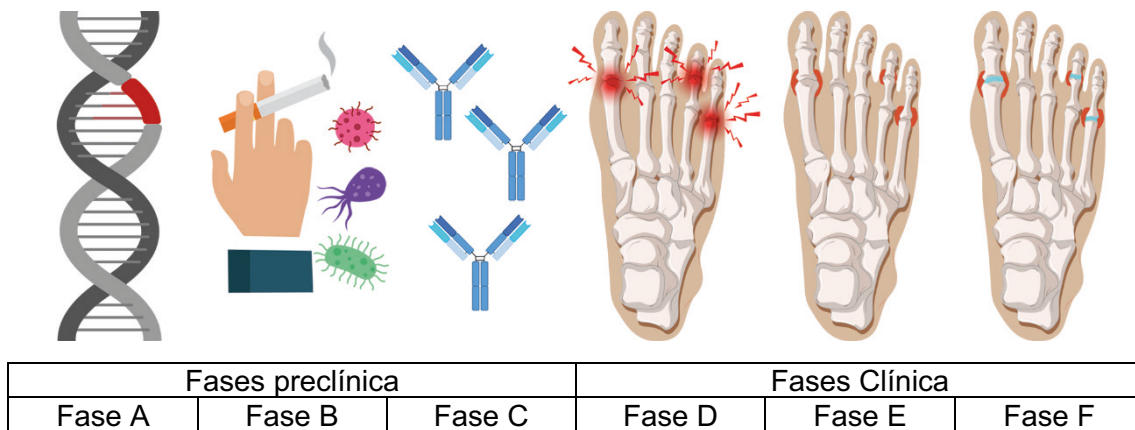


Ilustración 2 Explicación gráfica de las diferentes fases que se identifican en la artritis reumatoide.

1.3. HISTORIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El termino *artritis* procede del griego: la raíz *arthron*- indica articulación y el sufijo *-itis* refiere inflamación. El termino reumatoide procede del griego *rheuma*, que significa “fluido” y el sufijo *-ides* indica “semejante a” (1,29).

Las primeras referencias encontradas de la AR se datan de 1500 a.C. en los *papiros de Ebers* donde se describen “síntomas” asociables a la AR (21).

En estudios arqueológicos con restos óseos en Europa y norte de África no se han datado referencias de lesiones reumáticas características (erosiones marginales en la unión hueso-cartílago) y sin embargo en excavaciones en América del Norte se encuentra gran incidencia de este tipo de lesiones óseas (29).

Thomas Sydenham (1624-1689), conocido por ser el precursor de la patología moderna (el Hipócrates inglés), fomentó las observaciones clínicas objetivas evitando los prejuicios teóricos. Publicó el primer informe de un caso de AR en 1676 (21,29).

En 1800 Landré-Beauvais haría referencia a la AR describiéndola como una enfermedad con curso progresivo crónico (21).

Sería en 1859 cuando Sir Alfred Baring Garrod asignó a esta afección crónica el término “artritis reumatoide”, realizó una definición precisa de la AR, diferenciándola de otras enfermedades reumáticas con afectación articular (fiebre reumática, y gota) asignándole una evolución clínica progresiva e incapacitante (21,30).

En 1880 William Ord amplió el concepto de enfermedad de Garrod añadiendo sintomatología propia de la enfermedad, inflamación articular, derrame articular, atrofia ósea y cartílago e hipertrofia sinovial (30).

La primera referencia del proceso degenerativo la realizaron Nichols y Richardson en 1909 denominándola “artritis proliferativa” por el engrosamiento que se producía en la membrana sinovial, asociándolo a la invasión en tejido óseo y cartílago (30).

En 1945 se crea un comité de criterios terapéuticos en New York dirigido por Otto Steinbrocker y elaboran una escala “clasificación de la progresión reumatoide”, dividida en 4 niveles (remisión completa, mejora importante, mejora leve, progresión de la enfermedad), y también otra para evaluar la discapacidad, “clasificación de la capacidad funcional”, con 4 niveles (completa funcionalidad, capacidad funcional adecuada, capacidad funcional limitada, incapacidad parcial o total), En ellas basaron las intervenciones terapéuticas para valorar si estaban siendo eficientes o no (31).

Sería Charles Short en 1957 quien la clasificó definitivamente como una entidad clínica diferente a otras, tales como espondiloartropatías seronegativas, enfermedades inducidas por cristales, osteoartritis, lupus, entre otras (29).

El FR fue descrito por Waaler en 1939, y en 1948 lo volvería a referenciar en sus estudios *Rose*. Finalmente Kunkel en 1957 le asignó la capacidad de unirse a inmunoglobulinas. Esta concatenación de descubrimientos condujo a considerar la AR como enfermedad autoinmune (29,32).

En 1973 Zvaifler describió el potencial patogénico del FR en la AR como marcador de la enfermedad (29).

Con la Teoría autoinmune se explicaban muchos aspectos de la enfermedad, pero sería en 1976 cuando Stastny destacaría la importancia de los linfocitos T. Observó comportamientos diferentes entre cultivos mixtos y cultivos de linfocitos de pacientes con AR. Sin darse cuenta, con estos experimentos demostró que existían similitudes genéticas en pacientes con AR, sus resultados llevaron a identificar los genes específicos del sistema del antígeno leucocitario humano (MHC) (29).

En 1987 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) seleccionó los criterios que permiten a los profesionales sanitarios diferenciar la AR de otras artropatías con patologías similares. Aún no se conocía la importancia de marcadores predictivos como ACPA, y solo se incluyó FR, y los cambios radiográficos (erosión articular, pérdida de densidad ósea periarticular). El objetivo en 1987 fue puramente evitar errores en el diagnóstico de AR (17,33).

Se definieron 7 criterios y establecieron que un paciente podría tener AR si cumplía al menos 4, uno de ellos como vemos en la siguiente tabla (ver tabla 1) corresponde a erosión ósea y osteopenia periarticular característico de la enfermedad, pero no es propio de los primeros estadios, por lo tanto no es válido para un diagnóstico prematuro (17).

Tabla 1 Criterios diagnósticos ACR 1987 para artritis reumatoide (17,33,34)	
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 radiografías típicas: afectación articular simétrica, osteopenia yuxtaarticular, pérdida de cartilago 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.	

ACR y EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo) modificaron los criterios de clasificación para la AR en 2010. Incluyeron características de cronicidad y mal pronóstico y los nuevos criterios que desarrollaron fueron basados en pacientes con AR temprana (ver tabla 2) (17,18).

Con estos criterios ACR y EULAR 2010 buscan identificar a pacientes en el menor tiempo posible con la posibilidad de alterar el proceso de la enfermedad, teniendo así la oportunidad de evitar daño articular irreversible; con los criterios ACR 1987 no era posible. Otra de las ventajas de los nuevos criterios es que permiten incluir cuadros clínicos como monoartritis, oligoartritis, artritis seronegativa, como manifestaciones de AR (17,21,34).

Criterios que se modificaron o se eliminaron de los mencionados en 1987 añadieron marcadores en sangre como FR, ACPA, VSG y PCR. La rigidez matutina, la afectación simétrica y sintomatología en manos, son criterios que no tienen por qué estar representados en algunas fases de la enfermedad y en estadios tempranos y por eso se eliminaron (17,34).

La revisión de criterios en 2010 facilita el diagnóstico, pero no quiere decir que sea exacto, ya que con ella se pretende homogeneizar la población afectada por la enfermedad, teniendo en cuenta que es una enfermedad con una representación clínica heterogénea (18,34).

Con los nuevos criterios se acota mejor al grupo de riesgo y no quedan fuera clínicas atípicas, este ha de tener las siguientes características (34):

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica, y esta no pueda ser asociada a otro suceso o patología.
- Presentar puntuación igual o mayor a 6 con el método de evaluación AR 2010.
- Presentar erosiones óseas asociables a AR.
- Curso de larga evolución de la enfermedad en estudio.
- Considerar los cambios de sintomatología en pacientes que en un comienzo no cumplieran los criterios de la AR pero sí con la evolución de la enfermedad.

Tabla 2 Criterios diagnósticos de clasificación ACR/EULAR 2010 (17,33).	
Afectación articular	
• Una articulación grande afectada.	0
• 2-10 articulaciones grandes afectadas ¹ .	1
• 1-3 articulaciones pequeñas afectadas ² .	2
• 4 a 10 articulaciones pequeñas afectadas.	3
• Más de 10 articulaciones pequeñas afectadas.	5
Serología	
• FR y ACCP negativos.	0
• FR y/o ACCP positivos bajos (< a 3 veces la normalidad).	2
• FR y/o ACCP positivos altos (> a 3 veces la normalidad).	3
Reactantes fase aguda	
• VSG y PCR normales.	0
• VSG y PCR elevadas.	1
Duración	
• Menos de 6 meses.	0
• Más de 6 meses.	1
Conjunto de variables y puntuación de cada una de ellas para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.	
1. Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas, tobillos.	
2. Articulaciones pequeñas: interfalángicas (manos y pies, excluyendo las distales excepto en pulgares) metatarsofalángicas y metacarpofalángicas y muñecas.	

1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La prevalencia de artritis reumatoide (AR) se establece entre 0,5 y el 1 % de la población general, con una relación de 3/1 de preponderancia femenina. Su prevalencia también ve una variabilidad asociada a poblaciones genéticamente diferenciadas (Ver ilustración 3) (15,16,18,22,35–38):

- Indios Chippewa con una prevalencia aproximada al 6,8%.
- Indios Pima con una prevalencia aproximada al 5,3%.
- Población asiática en general con una prevalencia del 0,2%.
- España la prevalencia estimada está en torno al 0,5%.

Un historial familiar positivo aumenta el riesgo entre tres y cinco veces. La heredabilidad de la AR se estima en un 60% en AR seropositiva y un 20% en seronegativa (18).

La incidencia estimada anualmente es de 165 casos por cada 100.000 personas en países del sur de Europa, y de 290 en los del norte. Hay un pico en la incidencia en mujeres de 50 a 60 años (26,37–39).

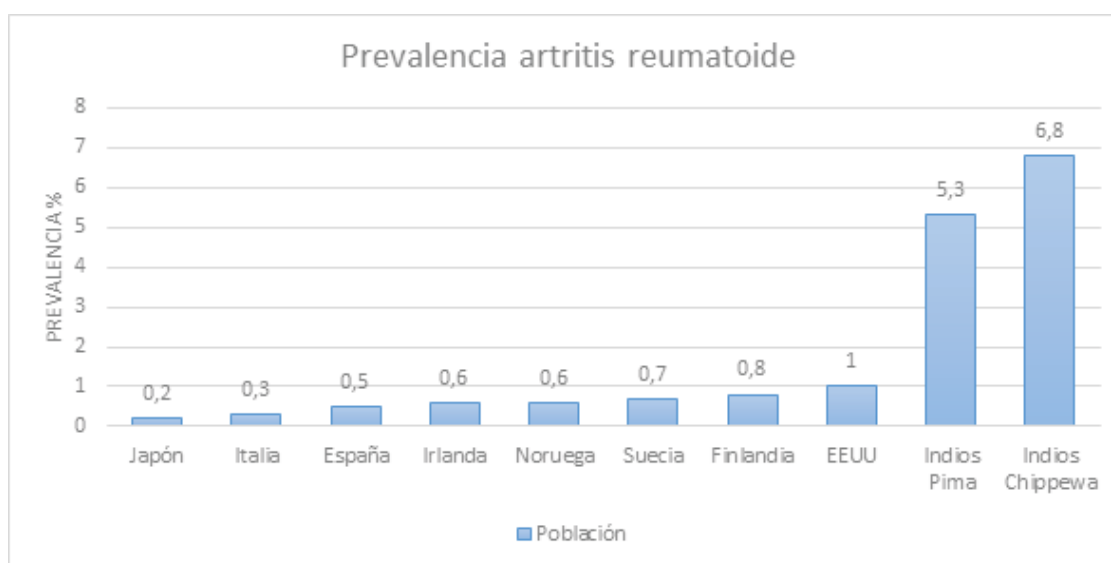


Ilustración 3 Datos de la gráfica extraídos de Epidemiology and genetics of Rheumatoid Arthritis, donde se recogen las diferentes prevalencias de la enfermedad en diferentes países y poblaciones.

Las tasas de incidencia en España de AR son de 135 cada 100.000 mujeres y de 46,7 por cada 100.000 hombres (año 2016). Observamos que en los últimos 30 años ha descendido la incidencia (ver Ilustración 4) (26).

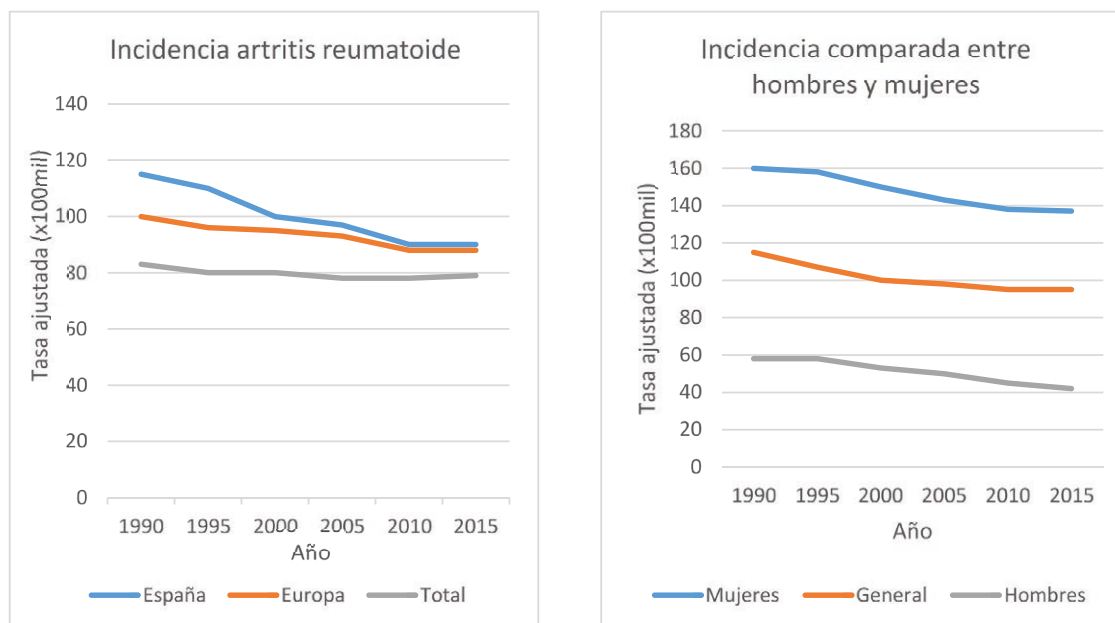


Ilustración 4 En la gráfica de la izquierda podemos observar la relación de casos de AR diagnosticados en España, Europa y el resto del Mundo. A la derecha la comparativa de casos diagnosticados entre mujeres y hombres. Ambas gráficas contemplan el periodo de tiempo desde 1990 a 2016. Datos obtenidos de la Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con AR 2019.

Los cambios terapéuticos y nuevas estrategias han conseguido una disminución de la actividad de la enfermedad, como consecuencia un posible aumento en la calidad de vida de los pacientes, pero en detrimento ha supuesto un aumento en la carga asistencial por el precio de los nuevos fármacos, aumento de visitas al profesional para mejor control de tratamiento y efectos adversos (39,40).

El impacto en la carga asistencial de la AR en España en 2019 es mayor al estimado siendo del 0,6% del total, de un 0,5% en Europa y de un 0,2% en el resto del Mundo. A su vez es una de las enfermedades reumáticas con mayor carga asistencial y económica con un 5% pese a la disminución de la incidencia como se ha visto (26,36,39,41).

La esperanza de vida en pacientes con AR se ha observado que se mantiene en las últimas décadas no ha aumentado ni disminuido la mortalidad relacionada con AR, pero sí ha aumentado la diferencia de esperanza de vida con la de la población media. Se estima que el 50% de los pacientes con AR tienen una disminución de vida de 3 a 10 años con respecto a la media (42–45).

La causa de mayor mortalidad asociada a la AR son complicaciones cardiovasculares, se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad de un 50 a un 60% sin mejoría aparente a lo largo del tiempo. Tampoco se ha registrado una disminución de mortalidad relacionada con el mayor conocimiento del proceso de la enfermedad ni con la introducción de nuevos fármacos, quizás aún es pronto para demostrar si los avances realizados disminuirán la mortalidad (36,42,45).

Las patologías asociadas al aumento de comorbilidad y mortalidad son: patologías cardiovasculares, enfermedades respiratorias, tumores malignos, trastornos del sistema gastrointestinal, con la introducción de tratamientos biológicos se ha visto un aumento de mortalidad por graves infecciones (42,44,45).

1.5. ETIOPATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

En los últimos años los avances en investigación en AR han sido muy importantes, se están describiendo mecanismos y procesos que originan la inflamación, por ejemplo citoquinas que interactúan en dicho proceso tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-17, genes asociados, y factores desencadenantes (17,29).

Al igual que otras patologías, la AR se asocia a un conjunto de factores, que aumenta la susceptibilidad de desarrollarla y han de estar presentes (21,46).

En su etiopatogenia se consideran a día de hoy los siguientes factores (15,21):

- Genéticos: se han descrito diferentes genes.
- Ambientales infecciosos: microorganismos que como respuesta del sistema inmune genera marcadores similares a los propios de la AR.
- Ambientales no infecciosos: sexo, edad, hormonas, estilo de vida (tabaco, nutrición).

Hay diferentes líneas de investigación que intentan descifrar el desencadenante de esta enfermedad autoinmune, en ambas se encuentran factores asociables en pacientes con AR diagnosticada. Ninguna de las líneas de investigación ha verificado al 100% la AR, posiblemente porque en la mayoría de los casos la AR presenta un inicio insidioso (15).

Se considera muy probable que hablemos de una enfermedad multifactorial, como pueden ser agentes ambientales, estilo de vida, factor genético y epigenética, y agente infeccioso. La suma de estos factores genera una alteración en la tolerancia inmunológica. La expansión o generalización de la enfermedad es mediada por la intervención de las células T, la localización articular sigue siendo una incógnita por resolver (18).

1.5.1. FACTOR GENÉTICO COMO DESENCADENANTE DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Asociando la enfermedad a su prevalencia, observamos que oscila acorde a características (étnicas) de la población propias de una región (geográfica). Esta asociación nos lleva a considerar que la predisposición a desarrollar la AR ha de tener un componente genético (15,18,29,47).

La AR es considerada una enfermedad poligénica y la mayoría de los genes asociados a ella se encuentran en el cromosoma 6 en el MHC, estos contribuyen no solo a un aumento de susceptibilidad, sino que pueden definir la gravedad de la enfermedad (15,29,35,47–50).

Se han identificado más de 100 *locus*² asociados con el riesgo de AR y muchos de ellos son comunes a otras enfermedades autoinmunes (18,50).

En la tabla 3 se recogen los genes implicados en las dos vías asociadas a AR. En primer lugar, el grupo de genes que regulan la activación de linfocitos reside en el MHC. Y, en segundo lugar, los genes moduladores de la respuesta inmune e inflamatoria a través de la vía NF- κ B. También hay que señalar otros genes no asociados a estas dos vías y pueden tener relación con el proceso autoinmune (49,50).

² Locus: plural de loci, es el término que se asigna en genética a una posición fija en un cromosoma. Determina la posición de un gen o marcador.

Tabla 3 Genes asociados a la artritis reumatoide clasificados por grupos relacionados con su vía de acción a nivel inmunológico y descrita su función (47,49–51).		
Vía Activación Linfocitos T	GEN	Función
	HLA –DRB1	Se considera de influencia dominante, involucrado en el MHC, es el gen más asociado a la artritis reumatoide. Y a la gravedad de la enfermedad. Su función principal es la codificación de proteínas de superficie celular. Estas tienen la función de unirse a péptidos propios o extraños y presentarlos a los linfocitos T.
	CD28	Intervienen en las vías coestimuladoras de linfocitos T.
	CD40	Interviene en la coestimulación de las interacciones entre linfocitos T y B aumentando la producción de autoanticuerpos.
	PTPN22	Marcador de citoquinas, regula la tirosina fosfatasa, receptora no específica de linfocitos, implicada en el umbral de activación. Segundo gen asociado a la AR, por su importancia en la enfermedad.
	AFF3	Asociado al desarrollo linfóide y su factor de transcripción.
	CTLA4	Supresor de la regulación entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno.
	IL2RA	Receptor de alta afinidad en linfocitos de IL-2.
	IL2	Citoquina que activa a los linfocitos T reguladores.
	IL-21	Citoquina que regula la diferenciación de linfocitos Th-17 y activación de linfocitos B.
	PRKCQ	Regulación de la proteína C quinasa, reguladora de activación linfocitos T y macrófagos.
	STAT4	Traductor de las señales de citoquinas encargadas de la proliferación, supervivencia y diferenciación de linfocitos. Está implicado en la diferenciación y proliferación de linfocitos Th1 y Th17.
	TAGAP	Encima Rho-GTPasa implicada en la activación de linfocitos T.
Vía NF-κB	GEN	Función
	FCRL3	Regula la activación de linfocitos B. también se ha asociado a la afinidad de unión al factor de transcripción (NF-κB).
	REL	Protooncogen de la familia NF-κB regulador de la activación y supervivencia de los Leucocitos.
	TNFAIP3	Codifica la proteína que regulará la desactivación del complejo NF-κB. Inhibe la inflamación y apoptosis inducida por TNF-α. Se observa su expresión en membrana sinovial en células como, sinoviocitos, linfocitos y fibroblastos.
	TRAF1-C5	Regulador del receptor TNF-α que involucra en la proliferación y activación de linfocitos T.
Otras vías.	GEN	Función
	BLK	Tirosina quinasa de linfocitos B, modula el receptor de linfocitos B y también el desarrollo de dichos linfocitos.
	CCL21	Molécula reguladora del centro germinador del Sistema Linfático.
	FCGR2A	Receptor de IgG de baja afinidad, regulador de activación de macrófagos y neutrófilos. También se encarga de la eliminación del complejo inmunitario.
	PADI4	Codifica la enzima que transforma la arginine en citrulina, creando proteínas citrulinadas o dicho de otra forma, autoantígenos asociados a la AR.
	PRDM1	Proteína que inhibe la expresión del interferon-β.
	IRF5	Regula la apoptosis y respuesta inmunología e inflamatoria, a través de citoquinas proinflamatorias.

El gen HLA-DRB1 es el más asociado a la AR, se vincula con la sensibilidad de desarrollar la enfermedad y su gravedad. Se localiza en el MHC junto a otros genes. Su función es el control y presentación de los antígenos en membrana (29,35,52).

Los genes HLA-DRB1 y PTPN22 se asocian a la presencia del marcador ACPA, hay que tener en cuenta que un paciente ACPA positivo tiene un pronóstico menos favorable que un paciente ACPA negativo al asociarse este marcador a la erosión articular. Con el conocimiento de los genes podremos hacer a un pronóstico más individualizado a largo plazo, y con ello a tratamientos dirigidos (50).

Otros genes estudiados son los reguladores del TNF-α (vía NF-κB). Tienen una importancia considerable en el proceso de AR. Su actividad no se vincula al gen HLA-DRB1; se consideran independientes (35).

Un enfoque diferente a los estudios con los diferentes genes asociables al proceso inmune, es buscar genes candidatos donde no existe una asociación establecida previamente, con este enfoque de estudio se ha conseguido mostrar que la hormona liberadora de corticotropina CYP19 (estrógeno sintetasa), Interferón-γ (IFN-γ), y otras citoquinas, presentan un vínculo fuerte con el desarrollo de la AR (35).

1.5.2. FACTORES AMBIENTALES INFECCIOSOS COMO DESENCADENANTE DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Cuando utilizamos el término factor ambiental infeccioso en medicina nos referimos a aquellos agentes infecciosos que susceptiblemente pueden conducir a una enfermedad. En este apartado se recogen los microorganismos que se vinculan a la AR (35,50).

Podemos considerar como evidencia indirecta que la exposición a agentes infecciosos puede ser el desencadenante de la AR, los datos epidemiológicos actuales muestran una disminución en la incidencia de la AR, en algunos estudios se considera una reducción incluso a la mitad en los últimos 30 años, en una población genéticamente estable. Para explicar este cambio tan brusco en la incidencia podemos asociarlos a un factor infeccioso (35).

La bacteria *Porphyromonas gingivalis* se asocia a una infección periodontal, se observa que durante el proceso genera una citrulinización aberrante y desencadena una saturación de péptidos citrulinados alterando la expresión del Gen PADI4 (16,50).

Otros agentes infecciosos que se han asociado a la AR *Proteo Mirabilis*, *Virus Epstein-Barr*, *Mycoplasma*, *Citomegalovirus*, *Escherichia Coli*. Una forma de darle significado a estas hipótesis es considerar una relación por similitud molecular de algunos microorganismos en relación con los marcadores de membrana propios de las estructuras afectadas por el sistema inmune del huésped (ver tabla 4) (50,53).

En su contra se observa que dichas patologías se registran con frecuencia sin sintomatología de AR asociable. Aún quedan muchas incógnitas no aclaradas y esto hace que los estudios pierdan gran parte de su significado (35).

Tabla 4 Microorganismos asociados a la artritis reumatoide y los mecanismos que se han descrito (35,50,53,54).			
Microorganismo	Asociación clínica	Estudio animal	Mecanismo
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	- Asociación clínica entre AR y periodontitis. - Presencia de ADN en pacientes con AR. - Respuestas inmunitarias a en pacientes con AR. - Aumento de los anticuerpos anti-<i>P. gingivalis</i> en sujetos con alto riesgo de AR.	- Puede generar una respuesta inmune inducida y exacerbada a nivel articular. - Facilitó la artritis destructiva en ratones CIA dependientes de su peptidil-arginina deiminasa.	- Generación de neoantígeno. - Mimetismo molecular¹. - Activación por espectador². - Daño articular directo.
<i>Proteo mirabilis</i>	- Asociación clínica entre la AR y la infección del tracto urinario. - Respuestas inmunitarias en pacientes con AR.	Puede generar una respuesta inmune inducida y exacerbada a nivel articular.	Mimetismo molecular.
<i>Virus Epstein-Barr (EBV)</i>	- Asociación clínica entre la infección por AR y EBV. - Presencia de ADN y proteína de EBV en pacientes con AR. - Respuestas inmunitarias al VEB en pacientes con AR.	EBV indujo artritis en ratones humanizados.	- Mimetismo molecular. - Superantígeno³.
<i>Mycoplasma</i>	- Presencia de ADN y glucoglicero-fosfolípidos (GGPL) en pacientes con AR. - Respuestas inmunitarias al micoplasma en pacientes con AR.	La inmunización con <i>mycoplasma arthritidis</i> indujo o exacerbó la inflamación articular.	- Superantígeno. - Activación de espectadores.
1. Mimetismo molecular: similitud de dos antígenos entre el propio del huésped y el de un microorganismo, pudiendo desencadenarse una respuesta autoinmune por los anticuerpos generados hacia el microorganismo. 2. Activación por espectador: activación de linfocitos T autorreactivos no vinculados al agente infeccioso pero que responden a señales como consecuencia del daño tisular, iniciando una respuesta autoinmune. 3. Superantígeno: grupo de antígenos que pueden provocar una reacción exacerbada del sistema inmune.			

También se considera el microbioma intestinal *Eschericia coli* y el efecto que puede generar modificando la epigenética y a su vez podría llevar a la pérdida de tolerancia del sistema inmune (18,54).

1.5.3. FACTORES AMBIENTALES NO INFECCIOSOS COMO DESENCADENANTE DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Se consideran agentes ambientales no infecciosos a todos los posibles factores de riesgo descritos que se asocian como desencadenante a la AR (55).

Las hormonas sexuales femeninas pueden desempeñar un papel protector en la AR. El uso de la píldora anticonceptiva oral, el embarazo y la lactancia materna se asocian con una disminución del riesgo. Por otra parte, el periodo posparto y la menopausia se describen como un factor del riesgo de AR (55–57).

El tabaquismo se considera un factor de riesgo directo de AR; se ha descrito una relación estrecha con la presencia del marcador ACPA+ en la serología de los pacientes con AR fumadores, también se identifica un aumento de proteínas citrulinadas en pulmón en fumadores. La incidencia de pacientes con AR fumadores es el doble a la incidencia de fumadores en la población sana (35,58).

Las dietas ricas en ácidos grasos omega 3 se asocian a una disminución de incidencia en pacientes con alto riesgo de desarrollar AR (ACPA+, gen HLA-DRB1) con respecto a pacientes con una dieta desequilibrada (59).

1.6. FISIOLÓGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

A pesar de los múltiples avances en AR aún no se ha descrito la patogénesis de la enfermedad, los avances acumulados han sido más significativos en el proceso de la enfermedad que esta mediado por una respuesta autoinmune exacerbada, acompañada de una alteración microvascular e hiperplasia sinovial a nivel articular. El proceso lo podemos resumir como una proliferación de macrófagos y linfocitos, en membrana y líquido sinovial. Esta proliferación celular es provocada por una cascada de liberación descontrolada de citoquinas proinflamatorias, que a su vez se verá retroalimentada por las distintas células estimuladas (60,61).

Se consideraba que los linfocitos Th1 eran los responsables de la respuesta autoinmune de la AR, los estudios realizados sobre su acción en el proceso inflamatorio han sido claves para la comprensión y tratamiento de la enfermedad, pero no dejaba de ser un enfoque muy simplista. Ahora se maneja una visión más integral, donde diferentes tipos de células del sistema inmuno-lógico son importantes, junto a las células específicas de los tejidos afectados que colaboraran en la inflamación y destrucción de tejidos articulares (24,29).

Las células propias de la membrana sinovial tienen un papel crucial en el proceso, los sinoviocitos (tipo A) o también conocidos como macrófagos residentes de membrana, tienen la capacidad de presentar antígenos, y de liberar citoquinas. Cuando son activados, liberarán TNF- α que producirá la vasodilatación microvascular, y a su vez inducirá la liberación de otras citoquinas inflamatorias, las cuales favorecen la angiogénesis³, proliferación de fibroblastos y liberación de factores de crecimiento (60,61).

Los fibroblastos (sinoviocitos tipo B) con funciones diferenciadas como: independencia de anclaje⁴, pérdida de inhibición de contacto⁵ y capacidad de segregar citoquinas implicadas en el proceso de AR, favorecen directamente la destrucción del cartílago, fomentan la cronicidad de la inflamación sinovial, y generan unas condiciones favorables para la permanencia de linfocitos T y B. Aún no está muy claro si la retroalimentación que producen los fibroblastos para mantener la inflamación es suficiente para cronificar la sinovitis (29,50).

Se han identificado antígenos específicos como el colágeno tipo II, los proteoglicanos, las proteínas de enlace del cartílago, entre otros, y se consideran implicados en el proceso y la creación de anticuerpos de estos antígenos propios de las estructuras articulares (15,29,62).

Cuando el sistema inmune identifica esos antígenos específicos en cápsula sinovial y cartílago, los consideran tejido invasivo y retroalimentará la sinovitis desencadenando la osteoclastogénesis y a su vez continuará la cascada de liberación de citoquinas iniciada por los macrófagos (15,18,62).

Al mismo tiempo las células presentadoras de antígeno (APC) migrarán hacia los órganos linfoides centrales, donde los presentarán a los linfocitos T que activará a los linfocitos B, que migran a las membranas sinoviales (15,63).

³ Angiogénesis: proceso fisiológico de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes.

⁴ Independencia de anclaje: capacidad celular de proliferación sin encontrarse anclada al tejido sólido.

⁵ Pérdida inhibición de contacto: las células pierden el control de proliferación y se dividen formando multicapas con respecto a su estado normal.

Los linfocitos B una vez activados a nivel plasmático son los encargados de la generación de anticuerpos. Podemos diferenciarlos en dos grupos (64,65):

- Los linfocitos B₁: no precisan de antígeno para ser activados, tienen la capacidad de liberar anticuerpos (IgM) al espacio intercelular, se les asocia una función protectora, implicada en la remoción de células envejecidas, en inmunomodulación⁶ y en resistencia a infecciones. En la AR los linfocitos B1 participan activamente en la creación de autoanticuerpos y actúan a su vez como células presentadoras de antígenos.
- Los linfocitos B₂, son los encargados de la respuesta inmune en presencia de antígeno, es una respuesta muy precisa con la colaboración de los linfocitos T, es un proceso relativamente lento porque precisa su diferenciación plasmática para poder liberar anticuerpos (IgG).

Los anticuerpos generados por los linfocitos B serían los que se asocian a los marcadores ACPA, FR y muchos otros que aún se desconoce su importancia clínica en la enfermedad (64,65).

Los linfocitos Th17 migran a las zonas inflamadas como respuesta a las citoquinas proinflamatorias liberadas por macrófagos y fibroblastos, su función es aumentar la respuesta inflamatoria reclutando a otras células colaboradoras a través de la liberación de otras citoquinas como por ejemplo IL-17 que activará a los linfocitos Th1 (66,67).

Otra de las células reclutadas son los neutrófilos y se presentan a nivel articular, su acción en el proceso autoinmune es a través de la liberación de enzimas proteolíticas que favorecerán la destrucción del cartílago articular. En estudios estructurales del cartílago en articulaciones afectadas con AR, se observan complejos inmunes incrustados en sus capas superficiales, proporcionando así una superficie que facilita la adherencia y activación de los neutrófilos (29).

Ya se ha iniciado el proceso inmunológico por los macrófagos residentes, la activación y presentación de los diferentes tipos de células que van a intervenir, la identificación de antígenos y creación de anticuerpos, nos falta hacer referencia al proceso que ocurrirá paralelamente y desencadenará la erosión articular a nivel óseo. Este proceso se denomina *osteoclastogénesis* y consiste en la activación y maduración de los osteoclastos, está relacionado con el aumento de una citoquina secretada por los linfocitos T activados, macrófagos y fibroblastos, es el *ligando del receptor asociado al factor nuclear kappa beta* (RANKL) que estimulará al *receptor nuclear kappa-beta* (RANK) en la membrana de las células precursoras de osteoclastos, y esta citoquina se ve amplificada por la acción de TNF- α , IL-1, IL6 (9,68,69).

Las citoquinas son el medio de comunicación intercelular, y son fundamentales en procesos inflamatorios. Se han identificado diferentes citoquinas proinflamatorias presentes en las articulaciones de pacientes afectados de AR, estas citoquinas tienen una función importante cada una de ellas en el total del proceso, desencadenan, mantienen la inflamación e inducen la destrucción articular como se hace referencia anteriormente (61,70,71).

El análisis de citoquinas presentes en líquido y membrana sinovial confirme que las citoquinas IL-2 e IFN (relacionadas con linfocito Th1) se encontraban en concentraciones inapreciables, sin embargo las concentraciones de citoquinas relacionadas con macrófagos y fibroblastos (IL1, IL6, TNF- α) eran muy altas, este avance hizo replantearse el proceso inmunológico y ahora se conoce en mayor profundidad el conjunto de interacciones celulares y las interleucinas que participan (ver tabla 5) (ver Ilustración 5) (29,70).

⁶ Inmunomodulación: Cambios en el sistema inmunológico provocados por sustancias que estimulan o deprimen la respuesta inmune.

Con la introducción de los fármacos bloqueadores de TNF- α se ha confirmado la importancia de esta citoquina en la respuesta autoinmune, al bloquearla frena el proceso inflamatorio y la erosión articular. Lo que aún no está claro es si TNF- α genera el desequilibrio del sistema inmune o una reacción en cascada del resto de citoquinas (61,71).

Tabla 5 Citoquinas más importantes que participan en el proceso inmunológico junto a sus funciones y la repercusión en el proceso de la enfermedad (29,61,69–79).				
Familia	Citoquina	Acción	Células que liberan	Información / Función
TNF	TNF-α	Proinflamatoria.	Macrófagos activados (principales). Linfocitos T activados. Fibroblastos.	• Activación celular: 1. Condrocitos: Degradación cartilago 2. Osteoclastos: Resorción ósea • Amplificación de otras citoquinas: IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF. • Regulación de linfocitos B, neutrófilos. • Atracción linfocitos T de la sangre a tejido inflamado. • Inducción y regulación de mediadores inflamatorios. • Regulación de apoptosis celular.
	RANKL	Activación osteoclastos.	Macrófagos. Fibroblastos. Linfocitos T.	• Mediante la activación del RANK induce la maduración y diferenciación y activación de los osteoclastos.
IL-I	IL-1	Proinflamatoria.	Monocitos. Macrófagos. Fibroblastos.	• Su liberación está condicionada por la respuesta a TNF-α. • Induce la liberación de histamina → vasodilatación→favorece la inflamación local. • IL-1 y IL-6 favorecen la liberación de fibrinógeno, PCR, y aumentan la VSG. • Otras citoquinas que aparecen asociadas a la familia IL-I: IL-18, IL-32, IL-33, con funciones similares pero menos estudiadas. • Estimulan la invasion de neutrófilos en tejido sinovial. • Su acción es fundamental en la apoptosis de los condrocitos.
Citoquinas tipo I	IL-6		Macrófagos. Linfocitos T. Fibroblastos.	• Maduración y activación de Linfocitos B y T, macrófagos, neutrófilos, osteoclastos, condrocitos, células endoteliales. • Inducción sobre hematopoyesis¹. • Se libera inducida por IL-1 y amplificada por TNF-α. • Tiene actividad proinflamatoria y antiinflamatoria.
	IL-23, IL12		Macrófagos.	• Induce la proliferación de linfocitos Th17.
	IL-17	Activación.	Linfocitos T.	• Activación de fibroblastos de membrana sinovial. • Amplificación de la acción de: TNF-α, IL-1, IL-6 y GM-CSF. • Inducción osteoclastogénesis.
	GM-CSF		Macrófagos Linfocitos T.	• Factor de crecimiento de macrófagos. • Activador células de linaje monocitos (osteoclastos). • Induce síntesis de citoquinas en macrófagos. • Regula formación de neutrófilos en médula ósea.
1. Hematopoyesis: formación de células sanguíneas en médula ósea.				

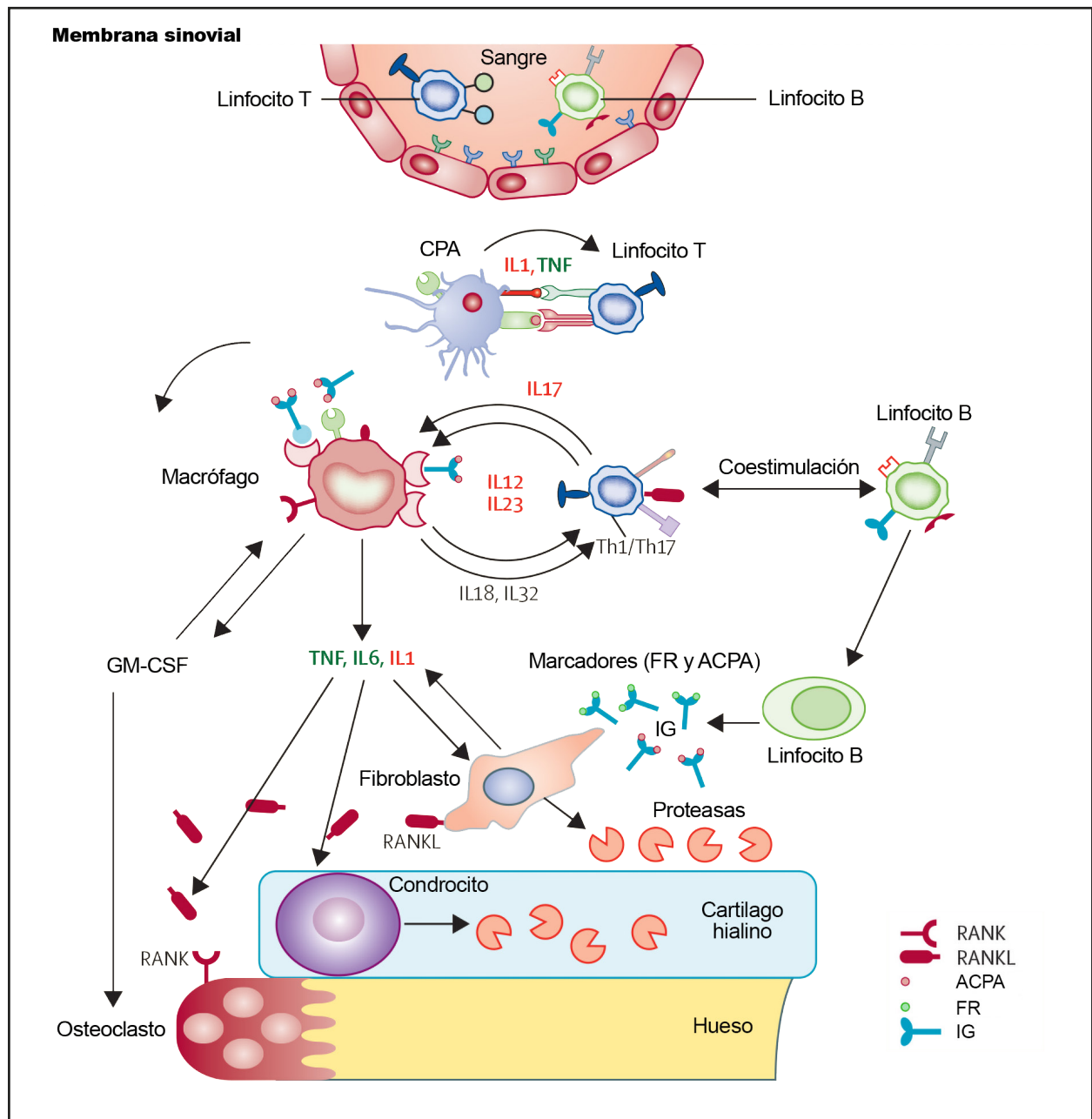


Ilustración 5 Representación gráfica del proceso autoinmune que se produce a nivel de la membrana sinovial. Se recogen los diferentes procesos inmunológicos que se han descrito en artritis reumatoide. Podemos observar las células que participan y las diferentes citoquinas descritas en la tabla 5. Ilustración obtenida y adaptada de "rheumatoid arthritis" Smolen et al.

1.6.1. MARCADORES SEROLÓGICOS.

La expresión más característica de la respuesta autoinmune es la presencia de autoanticuerpos como FR y ACPA, independientemente de la fase de la enfermedad se pueden encontrar uno de ellos hasta en el 75% de los pacientes con AR, y a su vez encontrar ambos en el 80% de los que presentan alguno (51,62,63,80–82).

No podemos olvidar que estos marcadores, con mayor frecuencia FR que ACPA, también aparecen en otras enfermedades, normalmente con menor frecuencia (62,82,83):

- Reumáticas: lupus eritematoso sistémico, síndrome Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis psoriásica.
- Infecciones bacterianas: *Klebsiella Pneumoniae*, tuberculosis, sífilis.
- Infecciones virales: hepatitis A, B, C, herpes, VIH.
- Parasitosis: toxoplasma, malaria.
- Población sana.

Denominamos con el término factor reumatoide (FR) a un anticuerpo dirigido contra el fragmento Fc de las IgM creadas por los linfocitos B₁, en concreto a la unión de dominios CH2 y CH3 de la cadena pesada (ver ilustración 6). Normalmente hablamos del isotipo IgM, pero se han identificado otros isotipos como IgG, IgA, IgE, IgD pero no son los utilizados en su análisis clínico (62,83).

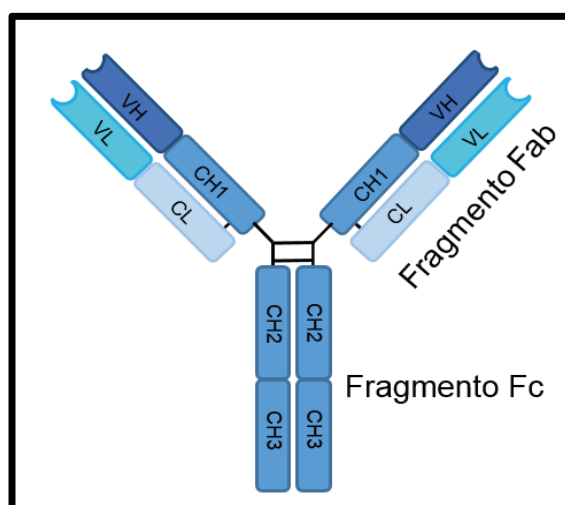


Ilustración 6 Esquema básico inmunoglobulina con sus diferentes elementos:

- Fragmento Fc:
- CH2: Fijación complemento.
- CH3: Unión receptores membrana macrófagos.
- Fragmento Fab:
- CH1: Región constante cadena pesada.
- CL: Región constante cadena ligera.
- VH: Región variable cadena pesada.
- VL: Región variable cadena ligera.

El marcador ACPA va dirigido a “antígenos” con el aminoácido citrulina (aminoácido infrecuente), por ejemplo la vimetidina, fibronectina, fibrinógeno, colágeno tipo II, estas proteínas citrulinadas son frecuentes en articulaciones afectadas en AR, por eso la importancia de este marcador en la AR (51,81,82).

Se ha descrito que los niveles plasmáticos de FR varían significativamente como respuesta a las diferentes terapias, pero los niveles ACPA no se comportan de esta manera (63,82).

Tanto FR y ACPA son los marcadores utilizados para guiar el diagnóstico de AR, son marcadores serológicos con sensibilidades similares (FR 69% y ACPA 67%) y con alta especificidad (FR 85% y ACPA 95%), teniendo utilidad como marcadores predictivos para el diagnóstico de la enfermedad (21,63,80,82,84).

En un estudio de cohorte prospectivo iniciado en 1993 por Rooy *et al.* analizaron la evolución de la enfermedad relacionada con la presencia de marcadores ACPA⁺ y FR⁺, En pacientes ACPA⁺ se observó mayor erosión articular 2,4 veces mayor que en los ACPA⁻. Pacientes con niveles de FR⁺ altos en fases agudas lo asocio con mayor gravedad de la enfermedad (85).

Nies J. *et al.*, en un estudio donde analizan el tiempo de remisión en pacientes sin tratamiento modificadores de la enfermedad, observó que pacientes con ACPA⁻ presentaban periodos más largos de remisión que los pacientes con ACPA⁺, que sus periodos de remisión tendían a ser más cortos (86).

En un estudio observacional multicentro con 2018 pacientes, realizado por Aletaha D. *et al.* buscaban un marcador que proporcione información acerca de la actividad, con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad (ver tabla 6) (63).

Tabla 6 Subgrupos de la muestra de estudio en relación con marcadores serológicos FR y ACPA con actividad de la enfermedad. Los diferentes métodos validados (DAS28, SDAI, CDAI) para estimar la actividad de AR (63).		
Marcadores	Nivel actividad	Observación
FR⁻ ACPA⁻	Bajo.	La actividad de la enfermedad fue sensiblemente más alta que con ACPA ⁺ , pero sin valores significativos.
FR⁺ ACPA⁻	Significativamente elevado.	La actividad es indiferente a los niveles serológicos de FR ⁺ . El valor no indica mayor o menor actividad.
FR⁻ ACPA⁺	Más bajos que el resto de grupos	Se observa que los niveles de actividad son menores que en el grupo con ACPA ⁻ .
FR⁺ ACPA⁺	La actividad es similar a los pacientes FR ⁺ y ACPA ⁻	La diferencia con el grupo de FR ⁺ y ACPA ⁻ no es la actividad, sino que en estos pacientes se identificaron niveles más elevados FR ⁺

Las conclusiones de los resultados recogidos en los diferentes estudios sirven para asociar al marcador FR como predictivo de la actividad de la enfermedad y ACPA es más fiable para realizar el diagnóstico diferencial (63,83,85–87).

En AR el FR se asocia a una respuesta inflamatoria secundaria y/o reactivación de macrófagos. Hay que tener en cuenta que la superposición de FR y ACPA limitan la investigación y diferenciar su acción en la enfermedad (63,81).

El FR no indica la gravedad de la enfermedad, pero se ha descrito la relación entre el FR y manifestaciones extraarticulares, quizás podría ser un indicador de un pronóstico más desfavorable, siendo las manifestaciones extraarticulares las que puedan condicionar la gravedad (83,87).

Es importante tener en cuenta que la concentración del FR es fluctuante y no coincide con la evolución clínica. Por supuesto la disminución de la concentración de FR no es predictivo de mejoría clínica (62).

No quiere decir que los ACPA no tengan una importancia significativa en la clínica de la enfermedad, existe una relación con la osteoclastogénesis, lo que podríamos interpretar como una propiedad predictiva de la erosión ósea con mayor sensibilidad que otros factores asociados a la AR. Varios estudios asocian al proceso erosivo óseo en la AR, separándolo de la actividad de la enfermedad (9,46,51,63).

1.7. HISTOPATOLOGÍA ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Las lesiones características de la AR a nivel articular se comprenden mejor conociendo los cambios que se producen y el papel de las diferentes células que participan, a continuación se recogen los distintos avances en el último siglo (ver tabla 7) (30).

Tabla 7 Evolución de los avances y conocimiento del proceso degenerativo de la enfermedad AR (9,30,88).	
Autor (año)	Aportaciones, descubrimientos
Nichols & Richardson (1905 y 1909)	• Describen tejido de granulación muy vascularizado, procedente de la membrana sinovial, le asignaron el término <i>pannus</i> siendo la primera vez que se utilizaba en reumatología.
Kulk <i>et al.</i> (1959)	• Realizó una clasificación histológica de la AR a tres niveles: • Cambios inflamatorios de la membrana sinovial, correspondería al <i>pannus</i> descrito en 1909. • Degeneración y necrosis de tejido conectivo. • Infiltración inflamatoria vascular de arteriolas y vénulas.
Kobayashi & Ziff (1975)	• Analizaron con microscopía electrónica la unión entre el <i>pannus</i> y el cartilago articular, explicaron que en el <i>pannus</i> se podían formar proteasas y estas son las que degradan el cartilago articular. Identificaron tres tipos de lesiones. • Vasos que se insertan en el cartilago articular con infiltración de células mononucleares, formando nidos celulares (células plasmáticas, linfocitos y granulocitos). • Invasión de fagocitos o fibroblastos sin diferenciar que colaboran en la degradación articular. • Capa gruesa de tejido fibroso y vascularizado. Cartilago articular normal.
Burmester <i>et al.</i> (1983)	• Identificó tres tipos de células en el <i>pannus</i>. • Monocitos o macrófagos con expresión del gen HLA-DRB con capacidad fagocítica. • Células monocíticas con expresión del gen HLA-DRB sin capacidad fagocítica. • Fibroblastos sin expresión del gen HLA-DRB. • Asocia al protooncogén <i>c-jun</i> a la actividad de la IL-1, dando actividad a las células sinoviales propiedades de células neoplásicas.
Bromley & Woolley (1984)	• Describen la presencia de osteoclastos en articulaciones con erosiones óseas de pacientes con AR.
Leisen <i>et al.</i> (1988)	• Confirma la presencia de osteoclastos en articulaciones con el <i>pannus</i> desarrollado y sinovitis.
Edward Harris <i>et al.</i> (1990)	• Identifica 5 tipos de lesiones fisiopatológicas de la AR, asociando características inmunológicas y daño articular: • Estadios iniciales AR, sinovial no engrosada. • Neovascularización mediada por macrófagos y linfocitos T. • Proliferación extravagante de capa sinovial. • Comportamiento celular a modo de tumor de gran actividad. • Actividad de protooncogenes.
Xue <i>et al.</i> (1997)	• Identifica actividad mixta de los fibroblastos. • Identifica genes protooncogénicos activos <i>c-myc</i>, <i>c-jun</i> y <i>c-fos</i>. Que favorecen la segregación de colagenasa.
Gravallese <i>et al.</i> (1998)	• Localiza células multinucleadas en la unión del <i>pannus</i>-hueso, y sus células precursoras que describe acumuladas en el interior del <i>pannus</i> sinovial.
M.Ainola <i>et al.</i> (2005)	• Demuestra que el <i>pannus</i> no es meramente tejido fibroso cicatrizal sino le asigna una actividad lesiva por su alta concentración de enzimas proteolíticas.
Pettit <i>et al.</i> (2006)	• Estudió la <i>osteoclastogénesis</i> en articulaciones afectadas de AR y observó que se producía en la unión entre el <i>pannus</i>, el hueso y/o cartilago. Coincide exactamente donde se produce la erosión articular.

1.7.1. MECANISMOS PATOGENICOS.

Podemos diferenciar tres fases (29,84):

- Inflamación sinovial y perisinovial. Se caracteriza por edema de la membrana sinovial, produciéndose vellosidades hipertróficas, con infiltración de células de la serie blanca.
- La persistencia de la inflamación conlleva al desarrollo de tejido de granulación extendiéndose por superficie articular, con vascularización de cartílago y membrana sinovial. En este proceso se pueden dañar tejidos vecinos (capsular articular, tendones, ligamentos y hueso).
- La última fase se identifica por fibrosis y anquilosis articular, desencadenando deformación e inmovilidad articular, el tejido de granulación pasa a ser tejido fibroso, generando desequilibrios en la congruencia de la articulación y favoreciendo la deformación, al destruirse el cartílago y hueso articular y aumentar la fibrosis se reduce el espacio articular provocando una inmovilización o anquilosis.

1.7.1.1. SINOVITIS A NIVEL ARTICULAR.

La sinovitis es una de las manifestaciones clínicas características de la AR, se puede apreciar con una simple exploración y aporta información importante acerca del estado de la enfermedad. Para una correcta evaluación se ha de tener en cuenta los siguientes signos: calor y eritema local, dolor a la palpación y disminución de rango de movimiento articular (84).

En la articulación afectada podemos observar el cambio de una membrana articular normal, con un simple revestimiento íntimo monoestratificado o biestratificado de sinoviocitos, a una expansión de la membrana sinovial junto a una hiperplasia del revestimiento de la íntima poliestratificado, con presencia de pliegues, siendo el resultado un aumento de células mesenquimales con funciones de macrófagos y fibroblastos (29,50).

La sinovitis en las articulaciones afectadas en AR se caracteriza por la presencia de (ver ilustración 7) (18,29):

- Células inmunes innatas: macrófagos⁷, células dendríticas⁸, mastocitos⁹ y células linfoides innatas¹⁰.

⁷ Macrófagos: células del sistema inmune localizada en tejidos, sus células precursoras son los monocitos generados en médula ósea.

⁸ Células dendríticas: células del sistema inmunitario especializadas en fagocitar patógenos y la presentación de antígenos a células especializadas.

⁹ Mastocitos: células del sistema inmune cuya función fisiológica se caracteriza por sintetizar y almacenar diversas sustancias, entre ellas algunas citoquinas como el TNF- α .

¹⁰ Células linfoides innatas: pertenecientes al sistema inmune cuya función fisiológica principal es la regulación de la homeostasis y la inflamación.

- Células inmunes adaptativas: linfocitos T-helper¹¹ 1 y T-helper 17, linfocitos B¹² y neutrófilos¹³.

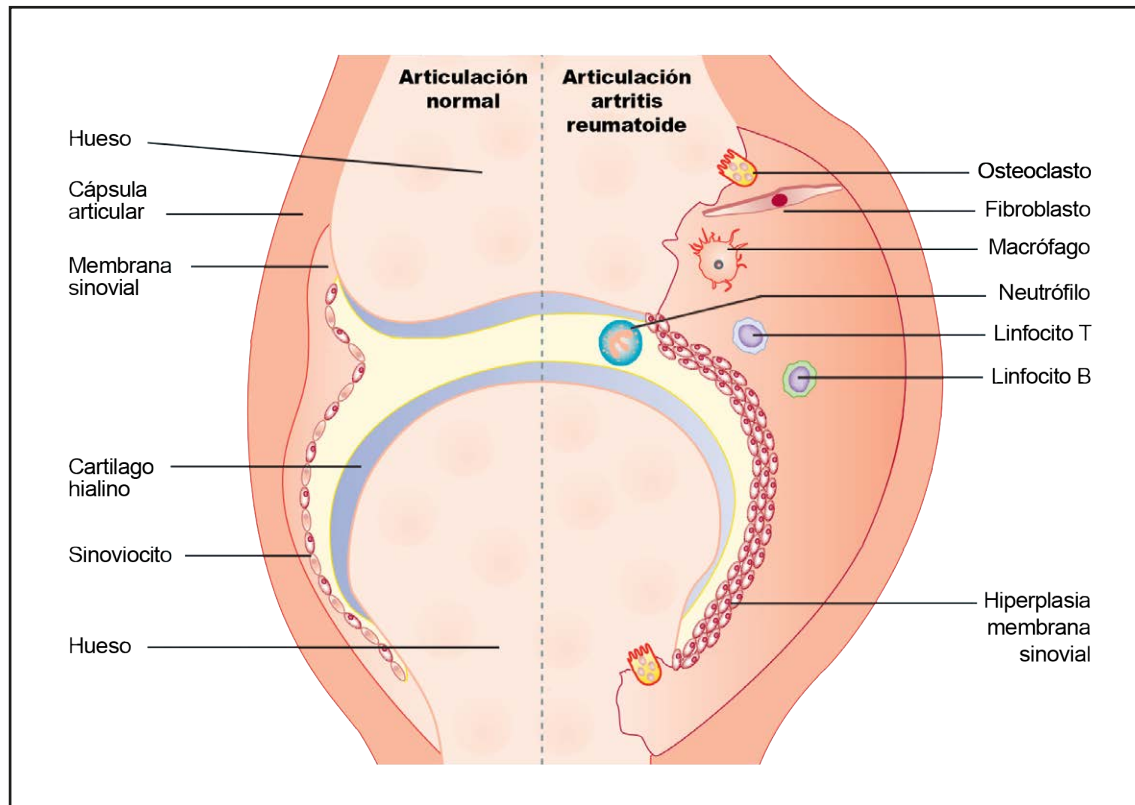


Ilustración 7 Representación gráfica de articulación sinovial en el que podemos diferenciar a izquierda lo que sería una articulación en estado normal y a la derecha una articulación en un proceso de sinovitis y las células que podríamos identificar en una articulación afectada por artritis reumatoide. Ilustración obtenida y adaptada de "rheumatoid arthritis" Smolen et al.

Una vez que la inflamación sinovial se ha instaurado en la AR, se produce un ambiente que fomentará la formación del *pannus*, destrucción del cartilago y la erosión ósea, en este punto podemos ver la importancia de una pronta instauración de tratamiento como indican las recomendaciones EULAR y ACR (9,11).

Una curiosidad de la sinovitis que se produce en AR es que a pesar de la hipertrofia de la membrana con proliferación de células propias, no aparece mayor volumen de líquido sinovial que en otras artropatías inflamatorias (29).

¹¹ Linfocitos T helper (Th): son células del sistema inmune sin capacidades citotóxicas ni fagocíticas, su función principal no es destruir al patógeno directamente, se encargan de activar y dirigir al resto de células inmunitarias.

¹² Linfocitos B: su principal función es la generación y secreción de anticuerpos (inmunidad humoral) y actúan también como células presentadoras de antígenos.

¹³ Neutrófilos: se encuentran normalmente en sangre, su capacidad de atravesar vasos sanguíneos le permite trasladarse a tejidos respondiendo a estímulos inflamatorios como pueden ser IFN- γ , TNF- α . Son asociadas a procesos infecciosos bacterianos y se caracterizan por su capacidad fagocítica.

1.7.1.2. PANNUS.

Se denomina *pannus* al resultado de la respuesta inmune en tejido conjuntivo. Caracterizándose por cuatro procesos (9,29,30,50):

- Tejido conjuntivo muy vascularizado, se produce una neoformación vascular desproporcionada favorecida por el proceso inflamatorio.
- Proliferación de células sinoviales fibroblastos desarrollando tejido de granulación de la membrana sinovial.
- Infiltración de macrófagos y linfocitos.
- Migración neutrófilos a tejido sinovial.

La sinovitis es el caldo de cultivo perfecto para que se produzca daño en las estructuras articulares, al alterarse las funciones de la membrana sinovial (en el proceso de lubricación) y la invasión celular del espacio articular, promueven la rotura de la matriz de colágeno y proteoglicanos (11,50).

El cartílago tiene una capacidad regenerativa limitada, está regulada por los condrocitos¹⁴, la respuesta inflamatoria articular provocará su apoptosis¹⁵, los fibroblastos iniciarán una respuesta tisular, aumentando su proliferación e invadirán el colágeno, y los osteoclastos migrarán del hueso al espacio articular iniciando un catabolismo óseo. Estos tres procesos desencadenan en formación del *pannus*, erosión ósea a nivel articular y destrucción del cartílago (29,30,50).

En la formación del *pannus* se produce una invasión de tejido inflamatorio al espacio articular adyacente al cartílago desde la superficie articular. Entre la inserción de la membrana sinovial y el borde del cartílago es el lugar donde se localiza (11,89).

Se ha descrito el *pannus* como una estructura característica de la AR, al principio se consideraba como un tejido de granulación, con una función meramente de cicatrización y se ha comprobado que su actividad es fundamental para explicar el proceso degenerativo de la enfermedad y la generación de anticuerpos específicos (11,30,89).

1.7.1.3. DESTRUCCIÓN CARTÍLAGO HIALINO ARTICULAR.

La destrucción del cartílago hialino articular se produce principalmente en áreas próximas al *pannus*, en la unión entre cartílago y *pannus* hay evidencia de presencia de fibroblastos y macrófagos (sinoviales) con la capacidad de romper la matriz proteica del cartílago hialino (11,89).

La pérdida de proteoglicanos localizados en la superficie del cartílago hialino se debe principalmente a la liberación de citoquinas proinflamatorias, y a su vez favorece el deterioro de la matriz de colágeno, principalmente el tipo II. Los componentes resultantes de la degradación de la matriz han de considerarse antígenos potenciales que mantienen el proceso inflamatorio. (11).

¹⁴ Condrocito: células propias del cartílago, su función es mantener la matriz cartilaginosa formando colágeno y proteoglicanos.

¹⁵ Apoptosis: muerte celular programada, en la situación de tejidos dañados la propia célula, las del tejido circundante o una reacción inmune pueden iniciar el proceso.

Diferentes estudios Wim B. *et al.* y Dayer J.M. *et al.* han señalado a la IL-1 y TNF- α como las citoquinas inductoras a la degradación del cartílago, actúan como reguladores de macrófagos induciendo la producción y liberación de proteasas que actuarán directamente sobre la matriz proteica (61,90).

1.7.1.4. EROSIÓN ÓSEA A NIVEL ARTICULAR.

La erosión ósea es un proceso que se identifica en el 80 % de los pacientes en el primer año de desarrollo de la enfermedad (50).

El término radiológico de erosión ósea se define como la rotura de hueso cortical y pérdida de densidad del hueso trabecular proximal a la articulación visible en radiografías simples. La erosión ósea no es exclusiva de la AR, también está presente en otras artritis (gota, artritis psoriásica, espondiloartritis...), pero las características del tipo de erosión en AR, distribución articular, simetría, tipo de articulaciones, localización y ausencia de regeneración ósea, nos aportan información clínica de la gravedad del proceso, efectos del tratamiento y pronóstico (9).

La erosión ósea articular, es el conjunto de osteolisis y resorción ósea localizada, se inicia en hueso cortical, y termina afectando a los espacios intertrabeculares de la médula ósea. Este proceso es el resultado de un desequilibrio entre osteoblastos (creación ósea) y osteoclastos (destrucción ósea), siendo estos últimos los que ven aumentada su acción (50,91,92).

Una vez iniciada la osteoclastogénesis, (ver ilustración 5) las células precursoras migrarán desde la medula al borde óseo, provocando una invasión de la superficie perióstica adyacente al cartílago, donde se diferenciarán y activarán los osteoclastos (50,68,69,93).

Los osteoclastos tienen en la AR un comportamiento de células inmunes innatas y son claves en la erosión ósea, presentan en superficie de membrana receptores al igual que los macrófagos y se asocian entre sí en el proceso de la erosión ósea en AR (50,68).

Otra función de los osteoclastos es la resorción ósea, estos se adhieren a la superficie y crean un medio ácido con el cual degradan el hueso calcificado. El proceso es dependiente de la citrulinación de proteínas, y se realiza a través de las enzimas AID y PAD propia de los osteoclastos (46,50).

Los canales óseos que atraviesan el hueso cortical en AR presentarán un aumento de su diámetro, esto se debe a la osteolisis que generarán los osteoclastos activados, favoreciendo el desequilibrio en la regeneración ósea. Se conoce con el término reducción de masa ósea cortical en AR, y son visibles en tomografía axial computarizada tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución, nos proporciona información de la actividad de la enfermedad y la erosión ósea (9).

Cuando se produce la ruptura del hueso cortical, permite el contacto del líquido sinovial y su contenido con la médula ósea originando una osteítis (se observa en resonancia magnética), no está claro si este tipo de lesión ocurre antes, durante o después de la erosión ósea (50).

1.8. CLÍNICA DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Hasta aquí se han descrito las distintas variables preclínicas que harían predisponente a un paciente de desarrollar la enfermedad autoinmune AR, los factores asociables a la enfermedad, el proceso inmunológico que se produce, el inicio y establecimiento de sintomatología, nos faltaría el diagnóstico, evolución del pronóstico y tratamiento de la enfermedad en los siguientes apartados.

1.8.1. MANIFESTACIÓN ARTICULAR.

La AR es la enfermedad reumática autoinmune con afectación articular más común, su manifestación clínica principal es una sinovitis persistente. Se produce una inflamación crónica provocando a corto plazo dolor, tumefacción articular, y a largo plazo la destrucción articular progresiva, siendo la deformación anatómica paralela a la evolución de la enfermedad, todo ello lleva a un deterioro de la capacidad funcional del aparato locomotor (15,16,22).

La sintomatología habitual consta de los siguientes signos y síntomas: astenia, malestar general, mialgias, fiebre, anorexia y pérdida de peso, dolor articular, rigidez articular matutina (de al menos una hora antes de mejoría), inflamación articular, pruebas analíticas alteradas (PCR y VSG elevadas). El problema es que esta sintomatología no es exclusiva de la enfermedad (22,26).

La presentación clínica más frecuente de AR es poliartralgia de inicio gradual, con afectación simétrica, intermitente y migratoria, especialmente en manos y pies, de naturaleza inflamatoria con degeneración erosiva articular. La evolución de la enfermedad es muy heterogénea viéndose afectadas las articulaciones sinoviales sin tener en cuenta el tipo y tamaño (15,16,21,94).

1.8.2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

La AR es una enfermedad sistémica y como tal puede afectar a otros tejidos, estructuras del aparato locomotor (tendones, ligamentos y fascia) y órganos ajenos al aparato locomotor. No siendo lo manifestaciones clínicas más frecuente, pero tienen su importancia clínica con una incidencia de aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados de AR (22,25).

Se pueden producir en cualquier momento del proceso de la enfermedad, indiferentemente de la edad, y tiempo de evolución. Se observa una mayor incidencia en pacientes con afectación grave y es directamente proporcional a una mayor mortalidad. La seropositividad en FR y marcadores del gen HLA-DRB1 aumentan la probabilidad de presentación extraarticular (22,25,95).

Estas manifestaciones se van a considerar de carácter grave, y a los pacientes que las presenten se les ha de hacer un seguimiento más exhaustivo ya que estas manifestaciones clínicas indican una mayor gravedad del estado de la enfermedad y aumento de la morbilidad (95).

1.8.2.1. NIVEL DE VAINAS TENDÓN.

La tenosinovitis en tendones flexores y extensores de dedos puede ser uno de los primeros signos de AR, con desarrollo progresivo de meses, también se han descrito afectación aguda, con signos de hinchazón y deterioro del movimiento. Dicho signo clínico suele ir acompañado de neuropatías, como túnel del tarso por compresión de nervios adyacentes al tendón implicado (22).

En estadios avanzados de la enfermedad es frecuente el debilitamiento y la rotura parcial o completa de un tendón ya afectado por tenosinovitis. Dicha complicación potencial genera aumento de inestabilidad articular, dislocación articular grave, y mayor deformidad. Uno de los más afectados en pie es el tendón tibial posterior (22).

1.8.2.2. NIVEL BOLSA SINOVIAL O BURSA.

El dolor periarticular, puede estar asociado directamente a las alteraciones anormales de la bursa como pueden ser inflamación (bursitis) e incluso se han descrito comunicaciones con articulaciones adyacentes, y pueden ser frecuentes en AR temprana (22).

1.8.2.3. NIVEL MUSCULAR.

Debilidad y/o atrofia muscular, se presenta habitualmente en pacientes con AR, se asocia a limitación articular del movimiento, pinzamiento de nervios motores, y al tratamiento con corticoides con efectos adversos como miositis, necrosis focal, miopatía crónica, entre otras (22).

La afectación del tendón, por engrosamiento de la vaina, o pérdida de continuidad, conlleva directamente debilidad muscular, propia del tendón afectado, sobrecarga a musculatura asociada al movimiento realizado del músculo afectado (22).

1.8.2.4. NIVEL DERMATOLÓGICO.

Los nódulos reumatoides con un aproximadamente un 7% en fases tempranas y un 30% en pacientes de larga evolución, son la manifestación extraarticular más frecuente y aproximadamente el 20% de los pacientes las presentan. Su aparición en fases tempranas aumenta la posibilidad de presentar manifestaciones más graves (15,25,95).

Se asocian a origen subcutáneo, aunque se pueden encontrar a otros niveles. Su tamaño es variable dependiente de la región afectada y es frecuente en regiones asociadas a presión, prominencias óseas, zonas tendinosas, y a musculatura flexora. Histológicamente se aprecia necrosis fibrinoide focal, con fibroblastos circundantes (15,25).

Es importante tener en cuenta que el MTX presenta como efecto adverso la inducción de nodulosis, lesiones similares e indistinguibles de los nódulos reumatoides (18).

La dermatitis neutrofílica son placas eritematosas infiltradas, características por la presencia de neutrófilos sin sintomatología de infección (15).

1.8.2.5. NIVEL VASCULAR.

Las manifestaciones a este nivel varían desde infartos digitales aislados, hasta vasculitis sistémicas (96).

Pacientes con AR de larga evolución pueden presentar vasculitis reumatoidea de vasos pequeños con representación clínica en piel y uñas, se conocen como hemorragias en astilla (15).

Pioderma gangrenoso, enfermedad rara caracterizada por ulceración crónica recurrente, de origen no infeccioso. Su origen es por vasculitis necrotizante circunscrita, se suelen encontrar en miembros inferiores aunque se han descrito en otras regiones del cuerpo. Su etiología es desconocida pero está muy asociado a la AR en pacientes con FR seropositivos (15,25,96).

1.8.2.6. NIVEL OCULAR.

Muy frecuente es el Síndrome de Sjögren secundario, se identifica del 10 al 25% de los pacientes con AR, se caracteriza por una queratoconjuntivitis seca y con manifestaciones en mucosa oral por sequedad e inflamación de glándulas salivales (15,25,95).

Otras complicaciones potenciales en al menos el 1% de los pacientes pueden ser: epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerosa periférica, no siendo de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes (25).

1.8.2.7. NIVEL PULMONAR.

Este tipo de manifestación normalmente es asintomática. Podemos encontrar desde nódulos reumatoides, siendo frecuentes en lóbulos superiores, derrame pleural, fibrosis pulmonar intersticial difusa, pleuritis, bronquiolitis y neumonías recurrentes entre otras (15,25,95,96).

1.8.2.8. NIVEL NEUROLÓGICO.

Las alteraciones neurológicas más frecuentes que observamos en pacientes con AR ocurren por atrapamientos de nervios periféricos como puede ser el tibial posterior y nervio mediano, se asocia a la sinovitis mantenida, generando el síndrome de túnel carpiano o tarsiano. La fase de la enfermedad puede ser incluso en sus primeros estadios (15).

Otras neuropatías poco frecuentes y asociadas a pacientes con larga evolución de la enfermedad, neuropatías isquémicas y desmielinización, o mielopatía cervical por formación de *pannus* o subluxación vertebral (25).

1.8.2.9. NIVEL CARDIACO

Los pacientes con AR presentan mayor incidencia en afecciones cardiacas. Podemos identificar desde aterosclerosis a infarto agudo de miocardio, con el doble de incidencia en mujeres sin AR, aumentando con los años de evolución siendo incluso 3 veces mayor (15,25).

La pericarditis inespecífica, miocarditis, insuficiencia cardiaca congestiva y endocarditis pueden cursar de forma asintomática (15,25,96).

1.8.2.10. NIVEL HEMATOLÓGICO

Estas manifestaciones clínicas no están asociadas a la evolución de la enfermedad, ya que podemos identificarlas al inicio o en cualquier momento, podríamos identificar anemia, neutropenia, trombocitopenia, trombosis y neoplasias hematológicas (15,25,95,96).

De la serie roja es normal una anemia ferropénica asociada a trastornos crónicos, se considera la más frecuente. Anemia macrocítica asociadas al tratamiento con MTX, y muy raro el Síndrome de Felty con anemia hemolítica autoinmune e hipoplasia de la médula ósea (15,96).

1.9. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico diferencial de AR comienza contemplando todas las poliartritis inflamatorias; en un principio se considerará como una *artritis indiferenciada* hasta tener los resultados y clasificar según los criterios establecidos por ACR y EULAR 2010. Debemos valorar signos y síntomas que nos pueden facilitar el diagnóstico como: rigidez matinal, dolor, inflamación, duración sintomatología mayor a 6 semanas, antecedentes familiares, simetría en sintomatología, comienzo por articulaciones pequeñas, tabaquismo, serología y bioquímica con valores elevados de FR y ACPA, PCR, VSG (84,97,98).

El diagnóstico de la AR sigue siendo fundamentalmente por su clínica y no por una prueba que confirme al 100% su etiología, se basa en compromiso articular, serología (FR y ACPA), niveles de reactantes en fase aguda (PCR y VSG) y duración de la sintomatología en el tiempo (21,62,98).

ACR y EULAR en 2010 establecieron el punto medio del cual podemos diferenciar de un diagnóstico probable a un diagnóstico definitivo de AR. Se determinó en una escala de 0 a 100 en 65,7, dentro del rango 60-70, y adaptándolo a una escala de 0 a 10 consideramos que un paciente tiene AR con puntuación ≥ 6 , el cálculo se realiza sumando la cifra obtenida en cada uno de los apartados definidos. (ver tabla 2) (17,28,98).

En pacientes diagnosticados con artritis inespecífica, enfermedad de larga evolución, sin articulaciones inflamadas pero presentando otros signos clínicos propios de la AR recogidos en su historia clínica o encontrando pruebas radiológicas donde se aprecie la erosión articular característica, se dará por válido el diagnóstico de AR (17,85).

No encontrar marcadores FR y ACPA en las pruebas de laboratorio no excluye el posible diagnóstico de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que dichos marcadores no son exclusivos de la enfermedad y no aparece en el 100% de los pacientes, puede aparecer en individuos aparentemente sanos, y también se han observado en otras enfermedades inflamatorias (ver apartado marcadores serológicos) (62,95).

El diagnóstico radiológico es necesario para una confirmación del diagnóstico clínico de AR, como veremos en el apartado *metodología radiológica*, a raíz de la observación de unos patrones característicos en el deterioro y erosión articular, podemos evaluar la progresión de la enfermedad y valorar si las medidas terapéuticas utilizadas están siendo efectivas (99,100).

1.10. EVALUACIÓN.

Antes de describir la evolución se ha de hacer referencia al inicio de la enfermedad, podemos agruparlos en (15,94):

- Proceso de iniciación lento e insidioso del 50 al 70% de los pacientes, desarrollándose la enfermedad de forma progresiva en semanas o meses, aumentando el número de articulaciones inflamadas y con aumento de rigidez matutina.
- Proceso de iniciación intermedio que afecta a aproximadamente un 20 % de los pacientes.
- Proceso de iniciación agudo que afecta al 10% de los pacientes diagnosticados, presentan sintomatología de forma brusca sin motivo desencadenante.
- Proceso con clínicas atípicas:
 - Inicio polimiálgico: inicio de forma aguda con rigidez predominante.
 - Inicio palindrómico: clínica caracterizada por episodios de sintomatología recurrente (dolor, inflamación y rubor local) e inespecífica, con remisión espontánea o con antiinflamatorios.
 - Inicio sistémico: sintomatología inespecífica se caracteriza por pérdida de peso, fatiga, depresión o fiebre.
 - Inicio monoartritis persistente: sintomatología focalizada en una articulación, normalmente articulación sinovial grande.

Además de tener en cuenta la importancia de realizar un correcto diagnóstico, las enfermedades autoinmunes sistémicas, precisan de una evaluación continua para personalizar el tratamiento al máximo e identificar los cambios que se produzcan a lo largo del tiempo (101,102).

Si nos centramos en el curso evolutivo, podemos describir tres procesos clínicos diferentes (15,102):

- Evolución progresiva, es la más frecuente, donde se produce un aumento progresivo de articulaciones.
- Evolución intermitente, con periodos de remisión parcial o total, y en periodos sucesivos se ve un aumento del número de articulaciones afectadas.
- Evolución remitente, aparecen periodos de remisión de la enfermedad de larga duración.

Si a la sintomatología variable de la enfermedad le añadimos los brotes imprevisibles de reagudización, aumenta la dificultad para encontrar un método eficiente evaluador, para ello se han de incluir diferentes parámetros clínicos cuantificables (102).

Los parámetros de laboratorio como son la PCR y VSG son marcadores utilizados para la evaluación de un proceso inflamatorio, en la AR se ha observado que tienen una correlación directa con la actividad de la enfermedad. Ambas son sensibles a los cambios del proceso de la enfermedad en respuesta al tratamiento (102).

La PCR es además un parámetro que no se ve alterado por variables como la toxicidad del tratamiento, edad, sexo, se comporta como un valor dinámico siendo muy significativo en la confirmación de fases agudas de la enfermedad. A su vez no es exclusivo de la AR ya que se observarán resultados analíticos alterados en cualquier proceso inflamatorio (102).

1.10.1. ELEMENTOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La AR es una enfermedad con una clínica heterogénea, con una pérdida de calidad de vida relacionada con alteración de la salud y capacidad funcional, aumento de ansiedad y depresión, aumento de morbilidad y mortalidad significativas. Por ello se buscan métodos de evaluación fiables que al profesional proporcione información de cómo se siente el paciente y los cambios que sufre en las distintas fases de la enfermedad y con el tratamiento asignado (103–106).

Es importante asociar la heterogeneidad de la AR, con la dificultad de encontrar una forma de evaluación aplicable a un porcentaje elevado de pacientes, por lo tanto ninguna medida individual puede servir como “gold standard” para la evaluación del estado clínico de pacientes con la enfermedad (107).

ACR diseñó un modelo para evaluar los criterios de mejora de la AR, diferencia tres niveles que se utilizan en investigación para ver si existe diferencia entre un tratamiento en estudio o el placebo. No es un método de evaluación útil para la práctica clínica (18,102).

- ACR20 indica una respuesta mínima, es decir nos indica una modificación de las variables definidas menor al 20%.
- ACR50 hablamos de una respuesta moderada siendo la modificación de los parametros establecidos hasta un 50 %.
- ACR70 o respuesta mayor, indica que el paciente ha mejora al menos un 70% los parametros establecidos.

En la práctica clínica la descripción del estado de actividad de la enfermedad, se realiza en referencia a diferentes variables y se comparan a su vez al cambio producido desde el diagnóstico, inicio o cambio de tratamiento. Entre ellas podemos identificar DAS 28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) y PAS (Patient Activity Score), que son utilizados en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Debido a la variabilidad clínica los diferentes niveles se evaluarán por tramos, remisión, actividad baja, actividad moderada y actividad alta. (ver tabla 8) (18,19,102).

Monitorizar la actividad de la AR con métodos que utilizan el recuento articular aumenta su complejidad para llevarlos a cabo correctamente en la práctica clínica diaria, aun así son considerados ideales para evaluar la progresión de la enfermedad (19,102).

En 1990 *van der Heijde et al.* iniciaron un estudio para cuantificar la actividad de la enfermedad basándose en información clínica y variables de laboratorio, con este estudio elaboraron el DAS. Con estudios realizados a posteriori por Fuchs *et al.* en 1994 y en 1995 Smolen *et al.* establecieron el recuento articular en 28, consideraron que las articulaciones de tobillo y pie, eran de mayor dificultad evaluarlas, por su localización y signos o síntomas en el pie, de otras patologías diferentes que pudieran llevar a error (101,108–110).

El DAS 28 es el método más utilizado en la práctica clínica, consiste en un recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas. Están validadas las formas del DAS28-PCR y DAS28-VSG, ambas utilizan una fórmula matemática en base a los resultados analíticos de los marcadores PCR y VSG (19,101,111–113).

Aun siendo el método más utilizado el DAS28 es muy criticado ya que no se correlaciona correctamente el estado de remisión de la enfermedad (101,114).

El método cuantitativo SDIA refleja la actividad de la enfermedad en subgrupos, cuanto mayor sea el resultado, indica peor estado del paciente referente a la AR. También son utilizadas para cuantificar y clasificar el estado de actividad de la AR y presenta mayor sensibilidad que DAS28 (19,101,102,110).

El método de evaluación CDAI es un método más simple y está validado para realizar una evaluación rápida del paciente, es una herramienta que no está condicionada por valores analíticos, en su lugar utiliza el recuento articular y la escala EVA percibida por el profesional y la descrita por el paciente. Este método presenta una buena correlación tanto con DAS28 y SDAI (19,101).

El índice de evaluación RAPID3 está compuesto por 10 preguntas puntuables de 0 a 3 y dos escalas visuales de 0 a 10 una para el dolor y la otra para el estado general que percibe el paciente. Existen multitud de variaciones adaptadas que pueden incluir, número articulaciones doloridas (TJC28), número articulaciones tumefactas (SJC28), también se han añadido la estimación global del médico. Hablamos de una puntuación más simple de realizar y con resultados similares a DAS28 (107,115).

El método de evaluación de la actividad del paciente PAS es un sistema de autoevaluación por el paciente sin medidas de laboratorio, ni interpretación del profesional. Consta de escalas visuales para el dolor y evaluación de la enfermedad del paciente, y el cuestionario HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Es un método muy simple de utilizar pero no tiene buena correlación con DAS28 y es de baja fiabilidad (116).

Tabla 8 Criterios de evaluación del estado de la enfermedad validados y aceptados por ACR y EULAR (19,97,101,102,107–109,113,114,116)					
ESCALA	Forma de evaluación	Remisión	Actividad baja	Actividad moderada	Actividad alta
DAS-28	- Recuento articulaciones sensibles (TJC 28) e inflamadas (SJC 28). - PCR o VSG. - Evaluación global paciente (VASp¹) 0 a 10. - ICC²: 0.8-0.89.	<2.6	2.6 – 3.2	3.2-5.1	>5.1
SDAI	- Recuento articulaciones sensibles (TJC 28). - Recuento de articulaciones inflamadas (SJC 28). - Evaluación global paciente (VASp) 0 a 10. - Evaluación global evaluador (VASE) 0 a 10. - PCR. - ICC: 0.87-0.88.	≤3.3	>3.3 a 11	>11 a 26	>26
CDAI	- Recuento articulaciones sensibles e inflamadas. - Evaluación global paciente (VASp) 0 a 10. - Evaluación global evaluador (VASE) 0 a 10. - ICC: 0.89.	≤2.8	>2.8 a 10	>10- 22	>22
RAPID-3	10 Preguntas percepción capacidad física. - Evaluación global paciente (VASp) 0 a 10. - Evaluación dolor (VASp) 0 a 10. - ICC: 0.88-0.90.	0 a 3	>3 a 6	>6 a 12	>12
PAS	- Evaluación global paciente (VASp) 0 a 10. - Evaluación dolor paciente (VASp) 0 a 10. - Cuestionario HAQ³. - ICC: no hay estudios de fiabilidad.	0 a 0.25	>0.25 a 3.7	>3.7 a <8	≥8
En http://calc.arthritis-il6.es/das28 podemos calcular diferentes métodos de evaluación propios de AR. 1. VAS: Escala visual. 2. ICC: Coeficiente correlación entre clases. 3. HAQ: Cuestionario evaluación de salud.					

En un estudio que realizó Siddharta K. B. *et al.* hizo un análisis comparativo entre distintos índices de evaluación como DAS28, CDAI, HAQ, RAPID3 en pacientes sin tratamiento previo en AR temprana recién diagnosticada. Encontraron correlaciones positivas, pero no presentaban las mismas sensibilidades (ver tabla 9) (117).

Tabla 9 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 (117).				
Nivel 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%

1.10.2. ELEMENTOS DE EVALUACIÓN GENERAL DE DISCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA, MÉTODOS DE EVALUACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Las consecuencias en un paciente con una AR agresiva, un diagnóstico tardío, un régimen terapéutico inadecuado o una mala respuesta al tratamiento, pueden provocar una discapacidad severa y una pérdida de calidad de vida elevada. Hay que tener en cuenta que los pacientes con AR son de los que peor calidad de vida tienen entre las enfermedades reumáticas y por lo tanto no es solo importante evaluar datos clínicos o actividad de la enfermedad (26,40).

El aumento de discapacidad y pérdida de calidad de vida del paciente con AR genera una carga socioeconómica, no solo por los costes directos asociados a personal sanitario, fármacos, y otros servicios sanitarios, sino también por los indirectos, discapacidad funcional, discapacidad laboral, y participación social disminuida (105,106,118,119).

Según Leonardi, M. *et al.* la discapacidad en la AR puede definirse como “dificultad en funcionamiento físico a nivel general, personal o niveles sociales, en uno o más dominios de la vida, según lo experimentado por un individuo con una condición de salud en interacción con factores contextuales”. Por lo tanto la discapacidad representa una alteración del rendimiento funcional, Los pacientes con AR sufren una restricción en el rango de movimiento articular y dolor, lo que disminuye la capacidad individual de realizar las actividades de la vida diaria y desenvolverse en el entorno (105,120).

La discapacidad funcional en AR está directamente asociada a la actividad de la enfermedad como se ve en AR temprana y con el daño articular en pacientes con enfermedad establecida, la escala más utilizada para evaluar la discapacidad funcional en AR es la HAQ (104,121).

Como predictores de discapacidad funcional a largo plazo en AR se incluyen: edad avanzada, género femenino, actividad de la enfermedad, FR⁺, ACPA⁺, daño radiográfico, baja educación (104,105).

La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto más amplio y abstracto ya que no se puede estandarizar y aplicar unas características predefinidas. Se puede definir como “el

impacto de salud en su capacidad funcional y bienestar percibido en dominios físicos, mentales y sociales” (118,119).

Para evaluar la calidad de vida se suelen utilizar en AR las encuestas de salud SF36, su formato resumido SF12 y el cuestionario de salud EuroQoL (EQ-5D) (103,122).

Actualmente encontramos un abanico de métodos de evaluación para discapacidad y calidad de vida, podemos clasificarlos en dos grupos: instrumentos genéricos y específicos de la enfermedad. Los instrumentos genéricos están diseñados para evaluación a nivel general sin tener en cuenta la enfermedad pudiéndose utilizar para comparar resultados entre diferentes poblaciones de estudio, los instrumentos específicos son propios de una enfermedad y pueden proporcionar más sensibilidad pero solo nos permiten comparar poblaciones de estudio con la misma enfermedad (118,119).

Carpenter L. *et al.* realizaron un meta-análisis longitudinal hasta el año 2017 de estudios con pacientes de AR, revisaron la actividad de la enfermedad y síntomas clínicos como dolor, fatiga, calidad de vida, y observaron que los pacientes en los primeros 60 meses de evolución mejoraban en la actividad de la enfermedad, pero calidad de vida, fatiga y dolor no se modifican significativamente (123).

1.10.2.1. HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (HAQ).

HAQ es un instrumento que se introdujo en 1980 y es ampliamente utilizado para evaluar el nivel de la capacidad funcional de pacientes con poliartritis inflamatoria. Normalmente se utiliza su versión corta que está compuesto por 8 dimensiones: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y otras actividades y 20 elementos que se puntúan de 0 (sin dificultad) a 3 (incapaz de hacerlo). La puntuación final oscila de 0 (no deterioro funcional) a 3 (máximo deterioro funcional) (104,121,124–126).

Después de los resultados en diferentes estudios Scott D.L. *et al.* Nakajima *et al.* y Neugebauer *et al.* demuestran la correlación entre HAQ y el deterioro físico y psicológico que provoca la enfermedad. Aun así no es una herramienta muy utilizada en la práctica clínica para ayudar a los reumatólogos a elegir y modificar el tratamiento. La otra limitación que se puede tener en cuenta es el limitado número de estudios al respecto y entre ellos se observan planteamientos muy diferentes (99,105,127–131).

En los estudios antes nombrados se hace remisión a un patrón en la puntuación de HAQ en forma de “J” en pacientes diagnosticados de AR que inician tratamiento, al principio los valores de HAQ son elevados, en el primer año de tratamiento disminuye considerablemente, en los siguientes años irá elevándose progresivamente (103–105,127).

1.10.2.2. EURO QoL-5D (EQ-5D).

EQ-5D es un instrumento que analiza la calidad de vida en relación con la salud diferenciamos dos partes, la primera consta de cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor, ansiedad/depresión. Cada uno de ellos se valoran en tres niveles. 1 (no tengo

problema); 2 (problemas moderados); 3 (muchos problemas). La segunda parte es una escala visual en la que el paciente valorará de 0 (el peor estado de salud imaginable) a 10 (el mejor estado de salud imaginable). El resultado final va de 0 (la muerte) a 1 (excelente nivel de salud) (122,132).

Es un cuestionario de fácil administración y repercute positivamente en la cantidad y calidad de datos recogidos minimizando la pérdida de preguntas contestadas o equivocadas. Es importante tener en cuenta que muestra ciertas limitaciones en enfermedades asociadas a la movilidad, fatiga, perdiendo fiabilidad en los resultados, quizás esas limitaciones hacen que no sea apropiado para el uso en AR (122).

En un estudio realizado por Ratree M. *et al.* evaluaron la calidad de vida con EQ-5D y la capacidad física con HAQ, observaron que un bajo porcentaje de pacientes con AR presentaban niveles de salud alterados según el EQ-5D, y solo se veía puntuaciones no muy significativas en las dimensiones de dolor y movilidad, estas dimensiones tenían gran correlación con el HAQ que presentaban puntuaciones más elevadas en pacientes con AR (103).

1.10.2.3. MEDICA OUTCOMES STUDY SHORT FORM 36 (SF36).

SF36 encuesta de salud con formato corto, compuesta por 36 ítems con respuestas puntuadas y predefinidas, englobados en 8 conceptos de salud: SF36-PCS (ítems de salud física), función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, SF36-MCS (ítems de salud mental), función social, rol emocional, salud mental (133–135).

Aunque el cuestionario es sencillo de cumplimentar en una media de 10 minutos, en determinadas situaciones no se dispone de ese tiempo y para ello se desarrollaron otros modelos de cuestionarios para simplificar y reducir el tiempo y a su vez tuviera la misma fiabilidad, entre ellas encontramos el SF12 y SF8 (134).

Hay que tener en cuenta a la hora de utilizarla en investigación las limitaciones que tiene el cuestionario SF36 y pueden ser relevantes si la enfermedad altera alguna de las siguientes funciones, por ejemplo no evalúa conceptos de salud como trastornos del sueño, función cognitiva, función familiar y función sexual (134).

En diferentes estudios realizados por Radner H. *et al.* encontraron diferencias significativas en los términos discapacidad (HAQ), calidad de vida relacionada con salud mental y física (SF36, EQ-5D) y el nivel de actividad (SDAI, CDAI, DAS28). Observaron que la calidad de vida y discapacidad es inversamente proporcional al nivel de actividad y el tiempo de evolución de la enfermedad. Hacen hincapié en los resultados que muestran una clara diferenciación de las variables analizadas para los estados de remisión y baja actividad, pero no solo consideran alteración de la calidad de vida en el proceso o actividad de la enfermedad, también encuentran relación en las variables de tiempo de evolución y secuelas adquiridas (136–138).

En una revisión bibliográfica realizada por Linde L. *et al.* comparando diferentes métodos utilizados para cuantificar la calidad de vida llegan a la siguiente conclusión EQ-5D es un instrumento con muy buena fiabilidad y SF36 un instrumento con mayor sensibilidad en estudios con pacientes con AR (139).

1.10.3. ELEMENTOS DE EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDE.

El patrón de erosión ósea que presenta la AR es característico como puede ser en otras artropatías, como en la artritis psoriásica. Se ha observado una preferencia en AR por zonas articulares específicas, la tendencia de dichas erosiones es iniciarse en el cartílago mineralizado o alrededores, en puntos de inserción del ligamento periarticular y tendones (9,140).

Los signos radiológicos característicos de la AR pueden aparecer en cualquier momento de evolución de la enfermedad, al ser una prueba clínica que se realiza para descartar o confirmar la enfermedad en ocasiones pueden confirmar fases más avanzadas de deterioro articular del esperado, los signos analizados en radiografías son (16,141):

- Erosiones de las carillas articulares.
- Estrechamiento del espacio articular.
- Subluxación articular.

La evaluación con radiografías del deterioro articular en AR se realiza por diferentes métodos validados y se basan en tres pilares fundamentales para cuantificar el estado y progresión de la enfermedad a nivel articular (141,142):

- Densidad ósea.
- Ancho del espacio articular.
- Recuento de erosión.

En una enfermedad sistémica y degenerativa como la AR es fundamental el control de la progresión del deterioro articular. Se considera que el tratamiento establecido al paciente, frenará las posibles alteraciones estructurales y para confirmarlo se utilizan las diferentes técnicas radiológicas (9,141,142).

Se recomienda realizar cualquier método evaluador del deterioro articular en diferentes ocasiones durante los 3 o 4 primeros años desde el diagnóstico para establecer un patrón de afectación articular, ante cualquier modificación del tratamiento y los controles de diferentes articulaciones cuando sea preciso (20,142).

En estudios observacionales longitudinales de análisis radiológico se describe que la mitad de los pacientes con 6 meses de evolución de sintomatología de AR sin ser tratados, presentan signos de erosión ósea, osteopenia y osteoporosis. En estudios a corto plazo con control radiológico de pies y manos cada 6 meses y hasta los 3 años de duración, se observa una disminución de la progresión del deterioro articular, y en estudios observacionales de hasta 25 años de evolución se aprecia una continua progresión del daño radiológico. Estos estudios tienen varios sesgos, el tratamiento para la enfermedad y los métodos radiológicos utilizados que pueden crear alteraciones en los resultados (143–147).

La evaluación radiográfica en la artritis reumatoide ofrece una medida objetiva de daño óseo que define el curso de la enfermedad y la efectividad a largo plazo del tratamiento farmacológico. En un estudio observacional prospectivo (10 años) realizado por Haugeberg *et al.* compararon la progresión del deterioro articular en pacientes con tratamiento DMARDb en remisión o baja actividad y apreciaron una disminución de la progresión del daño articular considerable (147–150).

Las pruebas radiológicas son fundamentales para la evaluación de AR en el pie, y las radiografías simples siguen siendo la prueba de elección para confirmar el diagnóstico. Existen

diferentes modelos validados y en su mayoría evalúan las articulaciones de manos y en menor medida algunas de los pies, asignando un valor cuantitativo a la erosión y reducción del espacio articular. El nivel de erosión articular se considera extrapolable a articulaciones no evaluadas. Los más utilizados son el método Larsen modificado por Scott y Rau y el de Sharp, modificado por van der Heijde, siendo el más utilizado hoy en día al ser más preciso en la detección de cambios significativos (ver tabla 10) (94,141,142,148,149,151,152).

Cualquier método de evaluación ya sea Sharp/van der Heijde, Larsen/Scott y Rau o cualquier de los referenciados en la tabla 10, no evalúan articulaciones de mediopie y retropie debido a su limitación por superposición causada por su representación bidimensional. A esto se ha de añadir la carencia de no poder evaluar el deterioro de tejidos blandos, esto dificulta una correcta evaluación (149,153,154).

En estudios recientes realizados por Landewé *et al.* y Brinkman *et al.* se ha observado que el daño articular es más frecuente en pies que en las manos, esto crea una situación ambigua en la que siendo la región más afectada sea la menos evaluada (155,156).

Otros métodos radiológicos pueden ser utilizados para el diagnóstico o confirmación del mismo, pero no son de uso habitual en la práctica clínica. Por ejemplo, la resonancia magnética nuclear (RMN) es utilizada para evaluar edema óseo (osteítis) y tejidos blandos (sinovitis, tenosinovitis, bursitis, lesiones en cartílago, cápsula y ligamentos. La a su vez ecografía es preferente para evaluar la inflamación y su extensión, la erosión articular, tenosinovitis y destrucción de cartílago. El TAC proporciona información muy precisa sobre erosión ósea al obtener imágenes en tres dimensiones. Estos métodos no son utilizados para evaluar la progresión clínica debido al coste de recursos que supone, tiempo y disponibilidad de dispositivos y personal especializado (ver ilustración 8) (154,168–172).

Tabla 10 Métodos Radiológicos diseñados para evaluación del deterioro articular (110,130,148,149,151,152,157–167).						
Método	Erosión articulaciones		Reducción espacio articular		Puntuación	Art. ¹ pie
	Número	Localización	Número	Localización		
Larsen <i>et al.</i> 1974 a 1995 (realizó 6 modificaciones)	16	Manos			0-160	8 AMTF ² (2º-5º)
	8	Pies				
Larsen / Scott. 1995	22	Manos			0-250	10 AMTF
	10	Pies				
Larsen/Rau & Herborn 1995	22	Manos			0-160	10 AMTF
	10	Pies				
Rau <i>et al.</i> 1998 Ratingen score (modificación Larsen 1995)	48	Manos			0-190	8 AMTF y 2 AIF ³
	10	Pies				
Wolfe <i>et al.</i> Método SES (modificación Larsen 1995)	24	Manos			0-120	
Sharp <i>et al.</i> 1971 (modificado en 1985, 1986, 1987, 1989)	27	Manos	27	Manos	0-506	
Genant <i>et al.</i> 1983	32	Manos	22	Manos	0-312	10 AMTF, 2 AIF
	12	Pies	12	Pies		
Sharp <i>et al.</i> 1985 (modificado)	34	Manos	34	Manos	0-314	
Sharp/Fries <i>et al.</i> 1986 (Modificación Sharp 1985)	18	Manos	18	Manos	0-144	
Kaye <i>et al.</i> 1987 (combina Sharp 1985 y Genant 1983)	21	Manos	21	Manos	0-378	
Genant <i>et al.</i> 1998 (modificado)	16	Manos	16	Manos	0-202	
Sharp/van der Heijde <i>et al.</i> 1989 (modificación Sharp 1985)	32	Manos	32	Manos	0-448	10 AMTF, 2 AIF
	12	Pies	12	Pies		
SENS van der Heijde <i>et al.</i> 1999	32	Manos	32	Manos	0-86	10 AMTF, 2 AIF
	12	Pies	12	Pies		
ARASHI Atsushi <i>et al.</i> 2013	12	Grandes art.	8	Grandes art.	0-16	ATPA ⁴
	2	Tobillo	2	Tobillo		
1. Art: articulaciones. 2. AMTF: articulación metatarsofalángicas. 3. AIF: articulación interfalángicas. 4. ATPA: articulación tibioperoneoastragalina.						



Ilustración 8 Composición de diferentes métodos radiológicos con los que realizan una evaluación de la misma articulación con signos de AR, arriba a la izquierda (letras a-f) representa cortes de imágenes de TAC, abajo izquierda cortes de RMN (letras g-l) ambas secuencias a los 0, 6 y 12 meses y a la derecha radiografía a los 12 meses. Todas las imágenes son de la quinta articulación metacarpofalángica (mano). En las dos primeras apreciamos la erosión de la cabeza del quinto metacarpo y su evolución con claridad a diferencia de la imagen de radiografía a los 12 meses que no aporta información relevante. Imagen obtenida del artículo "Imaging in rheumatoid arthritis-status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography" Ostergard et al. 2008

1.11. PRONÓSTICO.

El pronóstico de la AR se asocia a la incapacidad que presenta el paciente en relación a la evolución de la enfermedad. Antes de la introducción de los tratamientos biológicos hablábamos de incapacidad severa en aproximadamente un 50% de pacientes con AR con 10 años de evolución (136,173).

Podemos definir los factores de pronóstico como los datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y radiológicos que aportan información útil para un diagnóstico diferencial de otras artropatías, evolución de la enfermedad y decisiones terapéuticas que se engloban en dos apartados (173):

- Modificables: VSG, PCR, DAS28, HAQ, tratamiento.
- No modificables: género, edad, FR, ACPA, genética.

El concepto de remisión de la enfermedad en AR era una utopía. Hoy en día con los avances terapéuticos se ha convertido en un objetivo realista y en una esperanza para los pacientes. Aun así los tratamientos actuales no siempre son efectivos porque no disponemos de biomarcadores predictivos fiables de pronóstico que reflejen la respuesta al tratamiento (50,101,136).

Pinals *et al.* definieron la remisión en 1981: “remisión completa implica la ausencia total de toda inflamación articular, extraarticular y actividad inmunológica relacionada con la artritis reumatoide”. Fue una definición muy ambiciosa, aunque como objetivo fue muy valorado entre los profesionales, no se llegó a utilizar al ser un término tan estricto que sería difícil identificarlo en la mayoría de los pacientes (101,174).

De este concepto de remisión se realizaron modificaciones quitando algunos criterios de ACR, como rigidez matutina, hinchazón de vainas tendones, considerando el tiempo como variable (101).

El término de remisión se cambió en la AR definiéndose como “pérdida de la sintomatología en una artritis reumatoide temprana, o en el caso de un paciente de larga evolución, que se encuentra con baja actividad de la enfermedad”, siempre basándonos en parámetros clínicos (18,20,101).

ACR y EULAR creó un comité para unificar el concepto de remisión, en lugar de crear una definición fijaron unos criterios que se pudiesen adaptar a todos los pacientes por igual, con la finalidad que indicaran estabilidad de la enfermedad. Establecieron como válido para cuantificar el estado de remisión al método de evaluación SDAI cuyos valores fueran ≤ 3.3 para ello tienen que cumplirse los siguientes parámetros (97,101,175):

- Recuento articulaciones sensibles ≤ 1
- Recuento articulaciones inflamadas ≤ 1
- PCR $\leq 1\text{mg/dl}$
- Evaluación global del paciente ≤ 1 (escala 0-10)
- Evaluación global del profesional ≤ 1 (escala 0-10)

La limitación de la nueva definición puede ser la no inclusión de variables como fatiga, calidad de vida, pruebas radiológicas y articulaciones del pie (97,101).

Si lo enfocamos a nivel radiológico, la remisión se define como “la no progresión del daño articular”, se ha observado que aun considerándose una remisión clínica de la enfermedad el

deterioro articular sigue activo, favoreciendo la deformidad estructural. Se asocia dicha actividad a una inflamación subclínica mantenida en hueso y cartílago (173).

Utilizando la ecografía o RMN se aprecia que en ocasiones un paciente sin sintomatología aparente puede presentar una sinovitis articular activa y según los diferentes métodos de evaluación (DAS28, SDAI, CDAI) se consideraría en remisión. Esta situación genera controversia entre los profesionales sobre el concepto teórico de remisión (20,101).

Hay que tener en cuenta que el tiempo de evolución de la enfermedad es inversamente proporcional a la probabilidad de remisión y conseguir el estado de remisión o baja actividad es directamente proporcional a un tratamiento continuo (23,50,173).

Una revisión realizada por Katchamart *et al.* identifica posibles factores predictivos de remisión, incluye solo estudios que han utilizado análisis multivariante para localizar los factores que pueden ser indicativos independientes. Son plausibles los resultados ya que los marcadores que se identifican en los diferentes estudios son indicadores de gravedad de la enfermedad (ver tabla 11) (176).

Tabla 11 Relación de factores predictivos de remisión independientes identificados en diferentes estudios y recogidos en una revisión realizada por Katchamart <i>et al.</i> (176).		
Autor	Factor predictivo	Observaciones
Macarella <i>et al.</i> (2007)	Edad de inicio de AR	- Estudio en pacientes con DMARDb - A mayor edad de diagnóstico la probabilidad de lograr la remisión disminuye.
Forslind <i>et al.</i> (2007)		- Pacientes con DMARDs con inicio tardío (> 65 años). - La edad es independiente de remisión.
	Tiempo evolución	Pacientes con larga evolución de la enfermedad disminuye la probabilidad de remisión.
	Fumar	Pacientes que fumaron o fuman durante el proceso de la enfermedad disminuye la probabilidad de remisión. Con tratamiento DMARDb o sin él.
Burmester <i>et al.</i> (2008)	Mayor comorbilidad	A mayor número de patologías concomitantes menor probabilidad de remisión.
Hyrich <i>et al.</i> (2006)		En estudio con pacientes tratados con DMARDb no obtuvo resultados significativos.
Gossec <i>et al.</i> (2004)	Actividad enfermedad	En pacientes con DAS basal igual o menor a 4, mayor probabilidad de remisión a 3 años de evolución.
Vazquez <i>et al.</i> (2007)		
Verstappen <i>et al.</i> (2007)		DAS 28 con valores altos, menor probabilidad remisión.
Forslind <i>et al.</i> (2007)		
Burmester <i>et al.</i> (2008)		- Estudio en grupos de pacientes con DMARDb. - DAS 28 elevados al inicio del estudio menor probabilidad de remisión.
Gossec <i>et al.</i> (2004)	Discapacidad (HAQ)	- HAQ es independiente a la probabilidad de remisión. - Inversamente proporcional (menor HAQ mayor probabilidad de remisión). - Estudio con pacientes en tratamiento con DMARDb y DMARDs.
Burmester <i>et al.</i> (2008)		
Kuuliala A, <i>et al.</i> (2005)	Tratamiento	- Estudio en pacientes con DMARDs. - Si el tratamiento era con combinación de fármacos mayor probabilidad de remisión.
Mottonen T, <i>et al.</i> (2002)		- Estudio de pacientes con tratamiento de DMARDs. - Si el inicio era mayor a 4 meses de evolución menor probabilidad de remisión con un solo fármaco.
Liang GC, <i>et al.</i> (2005)		- Estudio de pacientes en tratamiento con DMARDb. - Mayor probabilidad de remisión con anti-TNF individual.
Kristensen LE, <i>et al.</i> (2008)		- Estudio con pacientes en tratamiento con DMARDb. - Si el paciente no se adapta al tratamiento con anti-TNF, menor probabilidad remisión.
Hyrich KL, <i>et al.</i> (2006)		No aumenta probabilidad si cambian a otro DMARDb.
Burmester <i>et al.</i> (2008)		Tratamiento concomitante de DMARDb + MTX aumenta probabilidad de remisión.
Verstappen <i>et al.</i> (2005)		
Macarella <i>et al.</i> (2007)	Índices laboratorio	Ausencia de FR se considera predictor independiente de remisión.
Forslind <i>et al.</i> (2007)		- FR⁺ basal al inicio del estudio indica menor probabilidad de remisión. - ACPA⁺ al inicio del estudio es inversamente proporcional a probabilidad de remisión.

1.12. TRATAMIENTO.

Las nuevas estrategias terapéuticas recomendadas para el manejo de la AR fomentan la puesta en práctica de tratamientos intensivos, la evidencia científica demuestra que favorece la remisión. Estas estrategias se basan en dos conceptos: control estricto del proceso inflamatorio *tight control* y el objetivo terapéutico de disminuir la actividad de la enfermedad *treat to target*. Para el control de la inflamación se utiliza el grupo de fármacos denominado medicamentos anti-reumáticos modificadores de la AR sintéticos (DMARDs) y para frenar la actividad de diferentes células del sistema inmune que intervienen en el proceso se utilizan los medicamentos antirreumáticos modificadores de la AR biológicos (DMARDb) (17,20,177–179).

Otro concepto nuevo es “ventana de oportunidad” y hace referencia a un periodo de tiempo en el que la enfermedad sería más susceptible de responder a cualquier tratamiento. Este concepto se relaciona al diagnóstico e inicio precoz de tratamiento de la enfermedad, EULAR y ACR han establecido un periodo de 12 semanas desde el inicio de la sintomatología (23,26,28,86).

Iniciar el tratamiento en el periodo “ventana de oportunidad” se asocia a una reducción del daño articular y mayor probabilidad de alcanzar la remisión en el menor tiempo posible (23,179).

Actualmente el tratamiento de la AR es crónico y modificable, ajustándose periódicamente las dosis según el nivel de actividad de la enfermedad. Iniciar el tratamiento de AR en el menor tiempo posible es muy importante, lo ideal sería en las primeras 12 semanas desde el inicio de los síntomas (17,20,85,102,179).

Al retirar o reducir la dosis de un fármaco del tratamiento ha de plantearse la posibilidad de un nuevo brote de AR, en una revisión sistemática realizada por Martihn K. *et al.* observaron que si se retiraba el tratamiento de forma gradual o se detenía la terapia de DMARDs o DMARDb, aumentaba la probabilidad de un brote en un 30% en un corto periodo de tiempo (180).

Mulligen *et al.* en un estudio comparativo en la reducción de tratamiento DMARDb o DMARDs observaron una relación mayor de brotes en los pacientes que suprimían tratamiento biológico, también analizaron el tiempo de remisión al volver a introducir el fármaco y el 99% lo recuperó en menos de 6 meses (181).

Debido a la complejidad de la enfermedad es importante realizar evaluaciones a corto medio plazo y si se observan cambios desfavorables o mala adaptación terapéutica se ha de replantear el tratamiento de nuevo o introducir un DMARDb siempre con el objetivo de llegar a la remisión. Cada decisión de cambio terapéutico debe estar precedida de una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad (DAS 28, SDAI, PCR, VSG, FR, ACPA) y de forma periódica (ver ilustración 9) (20,85,177,178,182).

Un aspecto importante que recoge Maese J. *et al.* a tener en cuenta es la variabilidad de la práctica clínica, muy frecuente en medicina y provoca una adaptación incorrecta a los protocolos estandarizados y la mala interpretación de las recomendaciones de ACR y EULAR en el caso de AR. En ocasiones está relacionado con la inexperiencia, errores en la recogida de datos en las historias clínicas, falta de recursos (pruebas radiológicas, laboratorio) y actualización de conocimientos de profesionales especialistas. Esto repercute negativamente en el paciente con malas interpretaciones clínicas, seguimientos incompletos y errores de tratamiento (183).

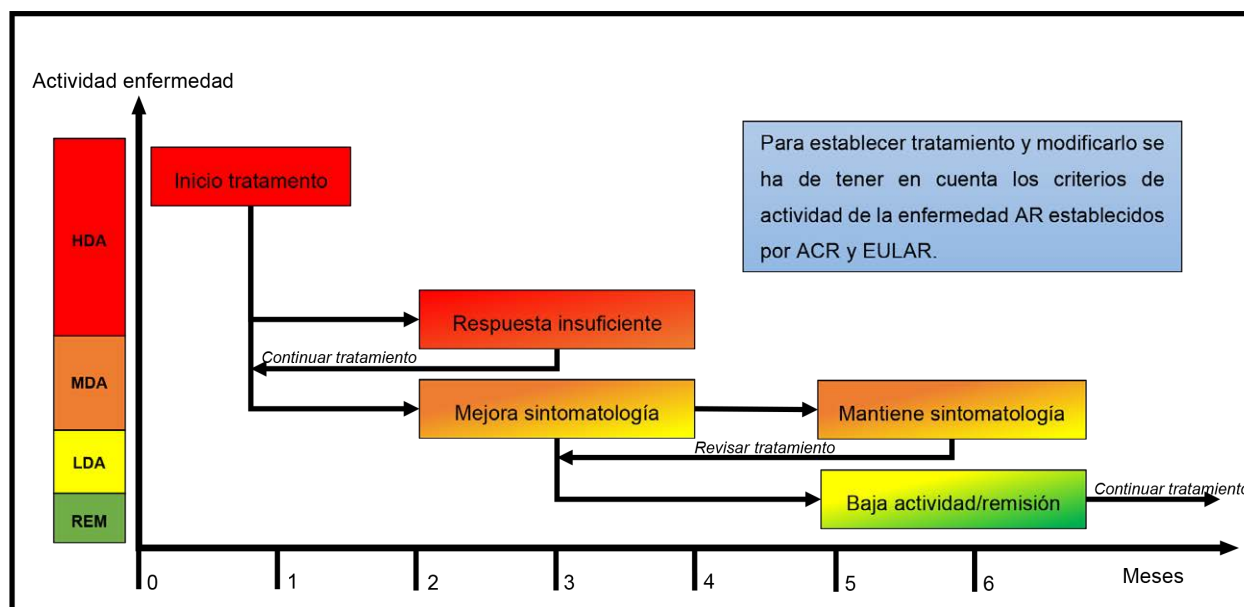


Ilustración 9 Esquema general de evolución y cambio de tratamiento que se han de realizar en el proceso de la enfermedad AR. Siglas HDA High Disease Activity, MDA Moderate Disease Activity, LDA Low Disease Activity, REM Remisión. Esquema elaborado a partir de las recomendaciones de EULAR y ACR.

1.12.1. DMARDs SINTÉTICOS.

EULAR recomienda iniciar el tratamiento con metotrexato (MTX) y si es necesario se añadirá un corticoide a bajas dosis o aumentar la dosis de MTX. La dosis de MTX se irá ajustando a las necesidades individuales y si se introducen corticoides se reducirá la dosis periódicamente con un máximo de 6 meses (18,178,184,185).

El MTX es el fármaco por excelencia de primera elección si no hay ninguna contraindicación. A este fármaco se le irán asociando los diferentes fármacos enfocados a reducir inflamación y control del sistema inmune (177,178,186,187).

En pacientes con enfermedad progresiva de bajo riesgo en tratamiento con DMARDs, si el MTX no es eficiente, se recomienda valorar añadir o cambiarlo por otro DMARDs, como pueden ser: sulfasalazina, leflunomida, ciclosporina de uso clínico habitual, con resultados similares a MTX y la hidroxicloroquina o cloroquina (antimaláricos) con una cuestionada utilidad clínica por sus escasos efectos estructurales, aun así, se recomiendan en ocasiones para sintomatología leve (ver tabla 12) (18,178).

Tabla 12 Resumen DMARDs Sintéticos más frecuentes (18,178,184,186,187).				
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.	25mg 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.	20mg/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 immune, modificando la respuesta immune "inactivando" los Linfocitos T.
Cloroquina	Fármaco antimalárico.	250mg/día.	No.	Actividad antiinflamatoria y actividad inhibitoria de linfocitos y macrófagos.
Hidroxicloroquina		400mg/día.	No.	

También se utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para reducir la inflamación y el dolor. Con estos efectos conseguimos disminuir la rigidez y mejoría clínica, pero no se modifica la destrucción articular, por lo tanto no modifican el proceso de la enfermedad (26).

Otro grupo farmacológico utilizado como tratamiento concomitante para reducir la inflamación son los glucocorticoides. Aun siendo unos fármacos ampliamente utilizados sus efectos adversos condicionan su uso. Normalmente se recomiendan para controlar picos de actividad y a dosis bajas (26,188).

La intervención terapéutica precoz con DMARDs no se considera eficaz en la prevención de erosiones óseas, se utilizan por su efecto antiinflamatorio y por lo tanto para disminuir la sinovitis, pero al no controlar la actividad celular se ha observado que la erosión ósea y el proceso inmunológico continúan. Pacientes con baja actividad o en remisión, se ha observado aumento de las erosiones óseas. A este proceso se le denomina *sinovitis subclínica residual*, es decir, con el tratamiento ha disminuido la inflamación pero no se boquea el proceso (9).

1.12.2. DMARDb BIOLÓGICOS.

La nueva generación de fármacos para la AR confirma la importancia de las citoquinas en el proceso autoinmune de la enfermedad. Al bloquear las citoquinas proinflamatorias, se ha observado que disminuye la sinovitis y se retrasa la erosión ósea, aun así, en pacientes en remisión o baja actividad no se ha demostrado que los tratamientos biológicos sean más eficientes que los antirreumáticos tradicionales (DMARDb). Hoy en día EULAR y ACR recomiendan potenciar el efecto antiinflamatorio combinando ambos tratamientos, biológico y sintético (ver tabla 13) (ver ilustración 10) (9,20,29,87,189).

Cuando la terapia biológica es efectiva se observa una disminución considerable del FR llegando incluso a negativizar, sin embargo los ACPA no es frecuente que lleguen a negativizar (87).

Los DMARDb se han convertido en fármacos de uso habitual en pacientes con niveles de actividad altos, Iniciar un tratamiento biológico agresivo en el menor tiempo posible disminuye la gravedad y aumenta probabilidad de lograr la remisión o baja actividad (189,190).

Aun con su efectividad en el control de la enfermedad a corto plazo, los efectos que tendrán a largo plazo siguen sin estar claros, la información de la que disponemos ahora es obtenida de una población de estudio heterogénea: tenemos pacientes que iniciaron el tratamiento con un nivel de discapacidad elevado (inicio del tratamiento biológico con años de evolución), pacientes que han iniciado el tratamiento según las actuales recomendaciones de ACR y EULAR y pacientes que han tenido que cambiar de fármaco por efectos adversos o por no disminuir el estado de actividad (189,191).

Es imprescindible en pacientes con tratamiento biológico realizar un seguimiento, para ello se recomienda realizar evaluaciones con cualquier instrumento validado para la estimación de la actividad de la enfermedad, esa información servirá de referencia para estimar la eficacia del tratamiento (192).

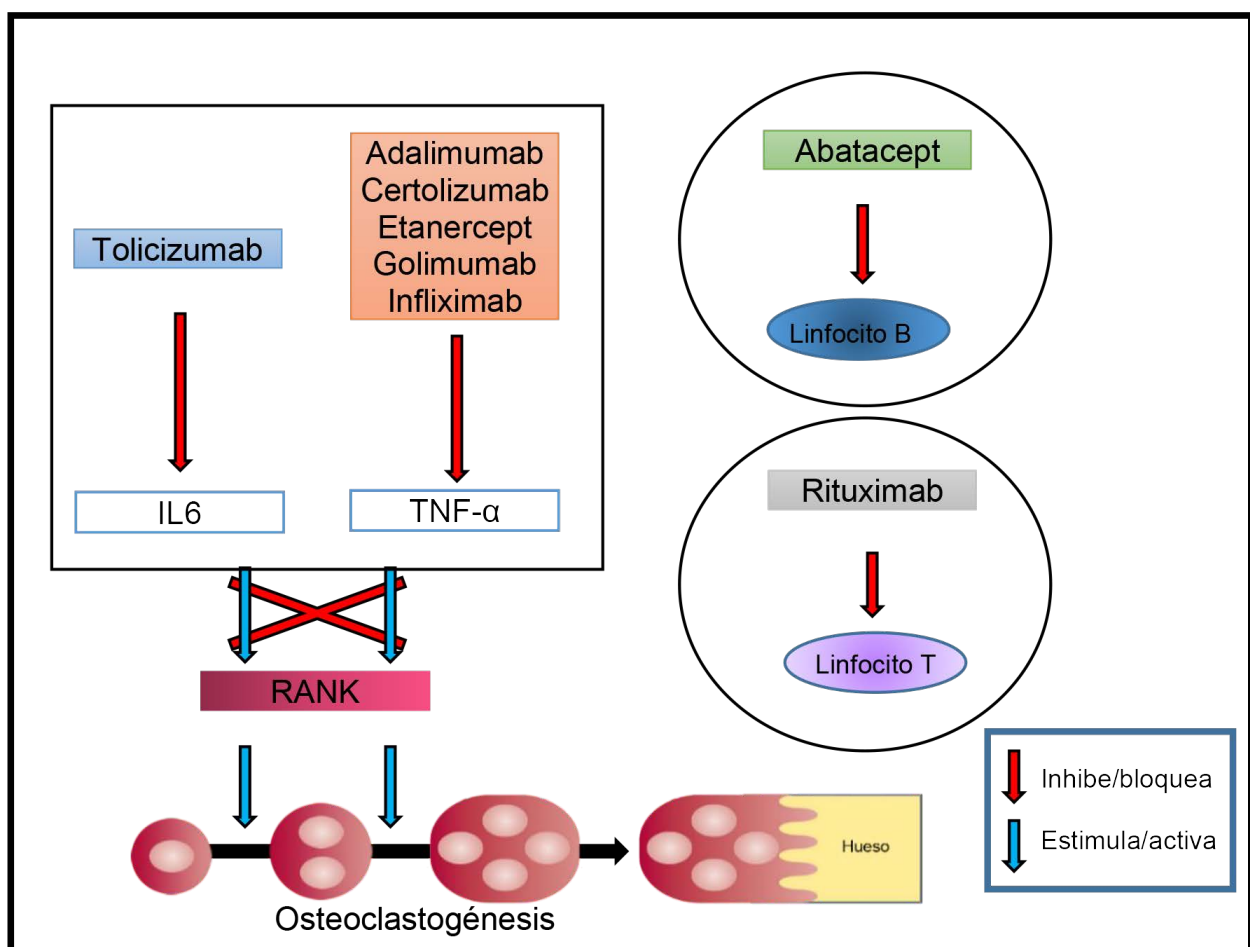


Ilustración 10 Representación gráfica de la acción de los diferentes fármacos DMARDb sobre las citoquina (IL6, TNF-α) y células diana.

Se observa que los tratamientos monoterápicos DMARDb reducen en mayor medida la progresión del daño estructural que los tratamientos monoterápicos de MTX y a su vez en menor medida que las terapias combinadas de MTX más DMARDb, no apreciándose mejor evolución en terapias combinadas en las que se introduce además un glucocorticoide como refuerzo (87,177,178,185,187,190,193).

Cuando con el tratamiento seleccionado se ha conseguido el objetivo deseado, remisión de sintomatología o baja actividad de la enfermedad, en un periodo de tiempo significativo y a su vez se aprecia una mejora en calidad de vida y función física, se puede plantear la reducción de dosis de MTX, retirar progresivamente glucocorticoides si los tiene el paciente en el tratamiento, incluso los tratamientos biológicos nos permitirían reducir dosis o distanciar su administración, siempre en caso de remisión de sintomatología (182,190).

1.12.3. EFECTOS ADVERSOS DMARDb.

Los fármacos de nueva generación o biológicos presentan diferentes efectos adversos que son de interés. Es muy importante el seguimiento de dichos tratamientos, no solo por el control de la enfermedad sino por la posible aparición de efectos adversos (Ver tabla 13) (189,190).

Es muy importante realizar estudio de tuberculosis latente y hepatitis B, también se recomienda realizar interconsultas con diferentes especialistas y una analítica con parámetros de bioquímica y hematología, también es importante actualizar el calendario de vacunas antes de iniciar tratamiento (189).

Tabla 13 Resumen fármacos modificadores de la enfermedad biológicos más utilizados y estudiados (20,97,190–192).			
Medicamento	Función del fármaco	Información	Efectos adversos generales¹
Adalimumab	Inhibidor de TNF- α .	Fragmento de anticuerpo monoclonal que se asocia al TNF- α , bloqueando y frenando el proceso inmunológico y la osteoclastogénesis.	<u>Infecciones oportunistas:</u> • Bacterianas, víricas, parasitarias oportunistas. • Mayor frecuencia vías respiratorias. • Reactivación tuberculosis latente. • Reactivación hepatitis B. <u>Hematológicas:</u> • Leucopenia, neutropenia, anemia, agranulocitosis. • Neoplasia maligna: linfoma. <u>Sistema circulatorio:</u> • Hipertensión arterial. • Insuficiencia cardíaca. • Arritmias. • Angina de pecho. <u>Sistema respiratorio:</u> • Asma, hipersensibilidad bronquial. • Aumento prevalencia EPOC. <u>Sistema Nervioso:</u> • Periférico: parestesias, prurito. • Central: mareos, vertigos, insomnio, depresión, fatiga, alteración de la visión, convulsiones. • Dolor: cefaleas, dolor local (punción), dolor abdominal, dolor musculoesquelético. • Desmielinización central y periférico. <u>Sistema digestivo:</u> • Náuseas, vómitos, gastritis, colitis, diarreas, dispepsias. <u>Otras</u> • Alopecia, dermatitis, eritema. • Elevación de transaminasas y bilirrubina, hipercolesterolemia, hiperlipemia. • Aumento de peso. • Síndrome similar a lupus • Edema periférico
Certolizumab			
Infliximab			
Golimumab			
Etanercept		Proteína humana compuesta por un receptor de anti-TNF- α y una IgG.	
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.	
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.	
Tocilizumab	Anti-IL6	Anticuerpo que actúa uniéndose a los receptores de IL-6 bloqueando su actividad inflamatoria.	

1. Efectos adversos generales: Información obtenida de Vademécum 2020.

1.12.4. RECOMENDACIONES ACR Y EULAR

Los esfuerzos en la AR a nivel asistencial van enfocados a un diagnóstico y tratamiento precoz con nuevas estrategias terapéuticas para controlar sintomatología y prevenir el daño y deformación articular. ACR y EULAR han elaborado unas recomendaciones en 2016 para cumplir dichos objetivos (ver Tabla 14) (97,194):

Tabla 14 Recomendaciones para estandarizar criterios terapéuticos y de diagnóstico de pacientes con AR (97,194).	
Principios generales y recomendaciones	El tratamiento de la artritis temprana tiene como objetivo una mejor atención y la decisión ha de ser entre paciente y reumatólogo.
	El reumatólogo es el responsable de los cuidados en pacientes con artritis precoz, con el objetivo de un seguimiento más personalizado y obtención de mejores resultados.
	El diagnóstico de una artritis temprana precisa de una completa historia clínica, pruebas complementarias de laboratorio y radiología
	Paciente con sintomatología de inflamación articular, dolor y rigidez ha de ser visto por el reumatólogo en menos de 6 semanas del inicio de los síntomas.
	El examen clínico es el método de elección para confirmar artritis.
	Si no se puede confirmar el diagnóstico de AR definitivo, ha de realizarse seguimiento y reevaluación a corto plazo.
	Pacientes de riesgo con artritis persistente han de iniciar tratamiento aun no cumpliendo criterios de clasificación, en menos de 3 meses.
	El metotrexato (MTX) es el fármaco de primera elección si no hay contraindicación.
	Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son efectivos para el control de los síntomas, pero su uso debe ser con dosis mínima efectiva y periodo de tiempo corto.
	Los glucocorticoides sistémicos son efectivos, reducen dolor, inflamación y progresión estructural. Por sus efectos secundarios se recomiendan como tratamiento coadyuvante y menor a 6 meses.
	El objetivo principal del tratamiento es lograr la remisión clínica, los eventos adversos guiarán los cambios de estrategia terapéutica.
	Las evaluaciones de actividad de la enfermedad (PCR, VSG, DAS28, radiografías) y ajuste de tratamiento han de realizarse de 1 a 3 meses hasta conseguir objetivo de tratamiento.
	Recomendar terapia física y ocupacional como complemento al tratamiento.
	Recomendar dejar de fumar, revisión dental, control de peso, completar vacunación.
	Educación del proceso de la enfermedad, dolor, y discapacidad han de ofrecerse como complemento a tratamiento e intervenciones.

Capítulo II **INTRODUCCIÓN**

2. ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE Y TOBILLO.

La salud en el pie la definió Helfand A. como: “estado del pie estable, relativamente libre de enfermedades y trastornos, cómodo para el individuo y que permite la deambulación y movilidad en su mayor parte sin restricción y dolor” (195).

El pie es una estructura humana de gran complejidad anatómica, compuesta por 28 huesos, 33 articulaciones, 112 ligamentos y controlado por 13 músculos extrínsecos y 21 intrínsecos. Se considera la base de sustentación del aparato locomotor, soportando el peso del cuerpo en una pequeña superficie y tiene la capacidad, gracias a su peculiar biomecánica, de convertirse en una estructura flexible o rígida en función de las necesidades de compensación y adaptación a las irregularidades del suelo (196–199).

La afectación del pie es muy significativa en AR. Al ser diagnosticados, aproximadamente el 20% de los pacientes refiere algún tipo de problema en el pie y con la evolución de la enfermedad aumenta hasta el 90% (ver tabla 17). Las primeras manifestaciones suelen ser en el antepié, seguido de retropié y mediopié, aunque no siempre en ese orden, la evolución clínica tiende a ser rápida describiéndose cambios estructurales significativos a partir de los 6 meses (153,200,201).

En estadios iniciales de la enfermedad la sintomatología en el pie en ocasiones pasa desapercibida en las exploraciones clínicas. El paciente suele referir dolor de origen desconocido, inflamación local con difícil asociación a la estructura afectada, para ello es importante utilizar métodos exploratorios radiológicos en el pie (153,202,203).

Como ya se ha referido anteriormente las primeras articulaciones afectadas son las sinoviales de pequeño tamaño, siendo el pie una de las regiones corporales con mayor incidencia. La destrucción de cartílago hialino, formación del *pannus*, erosión de carillas articulares y sinovitis mantenida provocan una distensión de la cápsula, aumento de laxitud de ligamentos asociados y disfunción músculo-tendinosa. Todas estas alteraciones favorecen la desviación articular (153,203,204).

La desviación articular también estará condicionada por la influencia de las fuerzas generadas por el pie, por las estructuras anatómicas vinculadas a él y por los elementos externos utilizados por el paciente, podemos identificar (203,204):

- Alteración de ligamentos.
- Alteración de tendones y músculos tanto intrínsecos como extrínsecos del pie.
- Reparto de cargas.
- Patrón de marcha del paciente previo a la enfermedad.
- Cambios antiálgicos de la marcha provocados por la sintomatología de la enfermedad.
- Tipo de calzado de uso habitual.

También se han identificado cambios significativos de tejidos adyacentes o estructuras relacionadas con la articulación afectada como puede ser edema local, desplazamiento de panículo adiposo, bursitis, fascitis y neuritis (196,201).

Todos estos cambios morfológicos en el pie van a condicionar negativamente la calidad de vida, con un aumento de discapacidad y dolor, y dificultando las tareas habituales que requieran permanecer en bipedestación, cargar peso o desplazarse distancias largas (201,203,205).

2.1. ARTICULACIONES DEL PIE.

Antes de ver la repercusión que tiene la enfermedad en el pie, hay que hacer referencia al tipo de articulaciones y estructuras asociadas que pueden verse afectadas en pacientes con AR.

Todas las articulaciones del pie son articulaciones sinoviales, en la siguientes tablas se recogen: articulación, tipo, huesos que la forman, ligamentos asociados, características de membrana fibrosa, membrana sinovial, cartílago hialino, en general las diferentes estructuras que puedan verse afectadas directamente en el proceso autoinmune de la AR (ver tabla 15 y 16) (4–8).

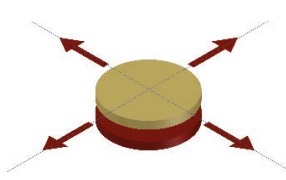
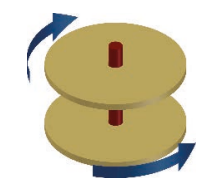
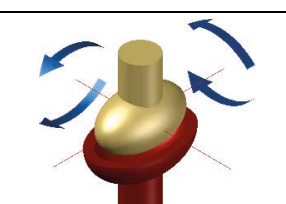
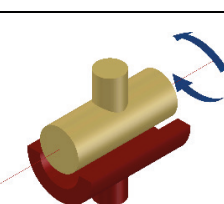
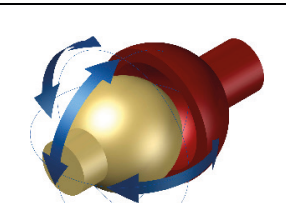
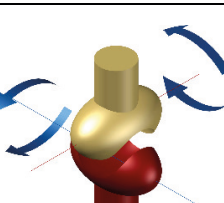
Tabla 15 Esquema gráfico de los diferentes tipos de articulaciones sinoviales que podemos encontrar (4–8).			
Modelo gráfico de articulación	Características	Modelo gráfico de articulación	Características
	Tipo de articulación: Artrodeas.		Tipo de articulación: Trocoide.
	Movimiento: • Deslizamiento.		Movimientos: • Rotación interna y externa.
	Tipo de articulación: Condílea.		Tipo de articulación: Troclear.
	Movimientos: • Flexión-extensión. • Abducción-aducción		Movimientos: • Flexión-extensión.
	Tipo de articulación: Enartrosis.		Tipo de articulación: Encaje recíproco.
	Movimientos: • Flexión-extensión. • Abducción-aducción. • Rotación interna y externa.		Movimientos: • Flexión-extensión. • Abducción- aducción.

Tabla 16 Articulaciones sinoviales que encontramos en el pie, los huesos implicados, las estructuras asociadas y las características propias de cada una de ellas (4–8).				
	Articulación	Tipo	Huesos	Ligamentos (Lig)
Retropié	ATPA ¹	Tróclea.	- Tibia. - Peroné. - Astrágalo.	- Lig. laterales: Peroneo-astragalino anterior, posterior y astrágalo-calcáneo. - Lig. Medial. - Lig. Deltoideo.
	ASA ²	- Artrodea (anterior). - Trocoide (posterior).	- Astrágalo. - Calcáneo.	- Lig. Interóseo. - Lig. Astrágalo-calcáneo anterior y posterior.
Art. Chopart	ACaCu ³	Silla de montar.	- Calcáneo. - Cuboides.	- Lig. Calcáneo-cuboides dorsal y lateral. - Lig. en Y de Chopart.
	AAE ⁴	Enartrosis.	- Astrágalo. - Escafoides.	- Lig. Astrágalo-escafoides anterosuperior. - Lig. inferior. - Lig. Glenoideo. - Porción en Y del lig. de Chopart.
Mediopié	AECu ⁵		- Escafoides. - Cuboides. 3ª Cuña.	- MF: recubre de forma laxa la articulación. - MS: es compartida con la articulación escafoides y tercera cuña. - Cartilago: recubre ambas carillas articulares.
	AEC ⁶	Artrodea.	- Escafoides. - Cuñas.	- MF: es común para las tres cuñas y escafoides, reforzada por los ligamentos. - MS: es compartida entre escafoides y tercera cuña, con prolongaciones entre las cuñas. - Cartilago: fina capa común en escafoides e individuales en las carillas articulares de las cuñas.
	AIC ⁷ y ACCU ⁸		- Cuñas - Cuboides.	- MF: fina cápsula reforzada por los ligamentos asociados. - MS: extension de membrana sinovial de las AEC.

	Articulación	Tipo	Huesos	Ligamentos (Lig)	Características
A Lisfranc	ACM1⁹	Artrodéa.	1^{er} Mtt¹⁵. 1^a Cuña.	7 Lig. Dorsales. 5 Lig. Plantares. 3 Lig. Interóseos.	- MF y MS: son independientes entre las diferentes articulaciones, reforzadas por ligamentos asociados. - Cartilago: carillas articulares cubiertas por cartilago hialino.
	ACM2¹⁰		2^o y 3^{er} Mtt. 2^a y 3^a Cuña.		
	ACuM¹¹		- Cuboides. 4^o y 5^o Mtt.		
	AIM¹²		Bases del 2 ^o al 5 ^o Mtt.	3 Lig. Interóseos. 4 Lig. Plantares. - Lig. Plantar largo.	MF y MS: son independientes, reforzadas por ligamentos asociados. Llegan y rodean hasta ligamentos interóseos.
Antepié	AMTF¹³	Condílea.	- Cabeza Mtt. - Base falange proximal	2 Lig. Colaterales, por articulación. - Lig. Trasverso de 1^{er} a 5^omtt.	- MF: delgada y muy laxa. La del primer radio está asociada a dos huesos sesamoideos, recubre la cabeza del metatarsiano y la base de la falange proximal y es reforzada por ligamentos. La inserción en falange es próxima a borde de cartilago articular, la inserción distal es alrededor de la cabeza y lejos del cartilago y carilla articular. - MS: presenta las mismas características y zonas de inserción que la cápsula articular. - Cartilago: recubre la cabeza de los metatarsianos y base de la falange proximal, sin unirse a la membrana sinovial. - Ligamento trasverso: va desde 1^a a 5^a articulación. asociándose a cartilago glenoideo y huesos sesamoideos (en primer radio), quedando por debajo de los ligamentos laterales y su porción interósea es libre.
	AIF¹⁴	Tróclea	Falanges proximal, medial, distal	2 Lig. Colaterales por articulación.	- MF: muy delgada y muy laxa, reforzada por ligamentos colaterales. - MS: con características similares a cápsula articular. - Cartilago: recubre ambas superficies articulares, base de falange distal y cabeza de falange proximal.
1. ATPA: Articulación tibioperoneoastral, 2. ASA: Articulación subastragalina, 3. ACaCu: Articulación calcaneocuboidea, 4. AAE: Articulación astragaloescapuloidea, 5. AECu: Articulación escapocuboidea, 6. AEC: Articulaciones escapocuneales, 7. AIC: Articulaciones intercuneales, 8. ACCu: Articulaciones cuneocuboideas, 9. ACM1: Articulación cuneometatarsal (primera cuña y primer metatarsiano) 10. ACM2: Articulación cuneometatarsal (2 ^o , 3 ^{er} metatarsiano, 2 ^a , 3 ^a cuñas) 11. ACuM: Articulación cuboides-metatarsianos (4 ^o , 5 ^o metatarsianos) 12. AIM: Articulaciones intermetatarsales, 13. AMTF: Articulaciones metatarsofalángicas, 14. AIF: Articulaciones interfalángicas. 15. Mtt: Metatarsiano 16. MF: Membrana fibrosa, 17. MS: Membrana sinovial.					

2.2. PREVALENCIA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.

La deformación del pie y tobillo se ha descrito subdividiendo el pie por regiones. En aproximadamente un 90% de pacientes se identifican en antepié, 40-60% en mediopié y entre un 30-60% en retropié y tobillo. (Ver tabla 17) (206–210).

Tabla 17 Prevalencia de sintomatología y erosión articular en pie y tobillo en diferentes estudios específicos en pacientes con AR (147,200,211–229).	
Vainio et al. 1956	Informe sobre la prevalencia de AR en el pie en un estudio con una población de 1000 pacientes con AR: • El 16% tenía sintomatología clínica en el pie y tobillo al diagnosticarse de AR. • Con una prevalencia de un 91% en mujeres y un 85% en hombres. • En antepié un 59% de mujeres y un 42% hombres. • Pie plano valgo en un 40% en mujeres y un 19% en hombres. • Describió que pacientes con menos de 5 años de evolución presentaban pie plano valgo laxo, y en pacientes de más de 10 años de evolución pie plano valgo rígido.
Thould et al. 1966	Apreciaron evidencia de cambios óseos en articulaciones del pie y mano: • El 75% de los pacientes analizados presentaba alteraciones en manos y pies. • El 16% más solo en pies (91%). Realizaron un seguimiento de 3 años: • Describe mayor deterioro en articulaciones del pie. • Asocia el daño articular con la evolución de la enfermedad. • Las articulaciones estudiadas son las de antepié, no hace referencia a mediopié ni retropié.
Jacoby et al. 1973	Analizaron pacientes al diagnosticarlos de AR y describieron: • El 21% de los pacientes presenta sintomatología en el pie.
Minaker et al. 1973	Estudiaron la prevalencia en pie en pacientes con AR, observaron: • El 86% con sintomatología clínica en el pie. • El 92% con alteraciones radiológicas en pies.
Vidigal et al. 1975	Identificaron en pacientes diagnosticados de AR: • El 70% presentan afectación articular en el antepié. • El 62% afectación en mediopié. • El 32% en ASA. • El 9% en ATPA.
Fleming et al. 1976	Refieren que en los tres primeros meses de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico: • El 19% presentaba sintomatología clínica en pie (13%) y tobillo (6%).
Kirkup et al. 1977	En un análisis de la deformación del primer radio con una población de 200 pacientes con AR: • El 59% presentaba deformación HAV. • El 28% deformación de <i>hallux rigidus</i>² • El 13% otras deformaciones del <i>hallux flexus</i>³, <i>hallux malleus</i>⁴, <i>hallux varus</i>⁵, <i>hallux extensus</i>⁶. • No siempre eran deformaciones simétricas.
Spiegel et al. 1982	En pacientes con 10 años de evolución: • El 75% presentó sinovitis en AMTF • Concluyen que la deformación es proporcional a los años de evolución de la enfermedad.
Van der Heijde et al. 1992	Describen en pacientes con AR temprana: • El 15% con afectación en la primera AMTF el primer año de evolución. • El 28% al tercer año.
Kerry et al. 1994	Al inicio de la enfermedad observaron: • El 47% de los pacientes presentaban sintomatología clínica en el pie. • En pacientes de larga evolución aumenta a un 79%. • La prevalencia del HAV¹ era del 67%.

Michelson et al. 1994	Realizó un estudio de prevalencia en pie y tobillo: • Todos los pacientes refieren dolor en algún momento de evolución de la enfermedad. • Un 42% indicó en el tobillo. • Un 28% en antepié. • El 14% en ambos. La deformación de antepié: • El 36% presenta HAV moderado o severo. • El 58% dedos (2º-5º) sin alteraciones de interés. • El 17% dedos en garra flexibles. • El 25% dedos en garra rígidos. Deformación en valgo de retropié • El 64% presentaba pie plano, de este un 11% afectación de tibial posterior.
Haas et al. 1999	Realizaron un seguimiento de 5 años en pacientes diagnosticados de AR con una media de tiempo de evolución de 19 años, encontraron: • El 90% de los pacientes con alteraciones radiográficas • El 87% presentaba alteraciones en antepié • El 60% presentaba HAV. • En los 5 años de estudio un 83% presentó cambios en antepié, un 72% en mediopie y un 59% en retropié.
Hulsmans et al. 2000	Realizaron un estudio observacional de los primeros 6 años evolución con una población de estudio de 32 paciente con AR utilizando el método van der Heijde: • El primer año observaron una prevalencia en antepié de un 16%. • En el sexto año de estudio encontraron una prevalencia del 95% de pacientes, con erosión articular el 79% y/o estrechamiento espacio articular el 69%.
Matricali et al. 2006	Analizan el impacto en antepié de 285 pacientes con AR tratados con DMARDs: • El 36% presenta dolor en antepié de los cuales el 22% es en AMTF y el 14% en otras estructuras de antepié. • El 7% en retropié y tobillo. • Y el dolor en el pie lo divide en: el 6% incapacitante, el 28% acentuado, el 47% moderado, el 19% leve.
Grondal et al. 2008	Describen con una población de estudio de 1000 pacientes con AR, que en el debut de la enfermedad referían dolor en: • El 45% en articulaciones de antepié. • El 17% en articulaciones de retropié. En el mismo estudio hace referencia a su estado clínico actual y observan que: • El 86% tiene problemas en antepié. • El 52% en retropié. • Y un 45% en ambos.
Marike et al. 2008	En un estudio observacional con 8 años de duración en pacientes recién diagnosticados analizaron la prevalencia de dolor y erosión ósea en articulaciones de antepié: • Prevalencia del dolor: al inicio del estudio era de un 70% que disminuyó progresivamente hasta un 40-50%. • Prevalencia de erosión articular: al inicio del estudio era del 19% y a los 8 años aumento al 60%.
Rome et al. 2009	En un estudio con 100 participantes analizando afectación del pie y los cuidados recibidos observaron: • El 89% de los pacientes presenta algún problema en el pie. • El 64% HAV. • El 86% deformaciones de dedos menores. • El 27% había recibido cirugía en el pie previa al estudio.
Otter et al. 2010	En un estudio realizado con 585 pacientes describieron una prevalencia de dolor en el pie: • El 93.5% refirió dolor en el pie. • El 68% lo calificó como dolor moderado o severo en los pies diariamente. • El dolor lo identificaban con mayor frecuencia en antepié y/o tobillo. • El 35% indicó el pie como primer lugar afectado.

Broman et al. 2012	En un estudio realizado con 100 pacientes con AR analizaron la prevalencia de la deformación y dolor en el pie: • El 89% describía problemas en el pie: tobillo 36%, antepié 35%, retropié 34%, mediopie 12%. • El 14% lo informó al principio de la enfermedad. • Dolor según región: 30% antepié, 7% mediopie, 17% retropié, 36% tobillo. • Otras manifestaciones observadas: 68% pie inflamado, 51% entumecimiento, 24% alteraciones cutáneas, 14% juanetes, 11% pie plano.
Stolt M. et al. 2017	En una revisión sistemática de la prevalencia articulaciones del pie en pacientes con AR: • Dolor en antepié es el tipo de dolor más frecuente de un 30-94.1%. • Dolor en retropié entre un 17-61%. • Dolor en tobillo oscila entre un 6.8-58.8% • Dolor en mediopie parece ser menor al encontrarse entre un 5-10%.
Yano et al. 2018	Estudiaron una población de 5479 pacientes con AR y los dividieron en dos grupos según alteración o no en el pie al diagnóstico: • El 44% refiere alguna alteración en el pie o tobillo al diagnóstico de AR. • 66% no tuvo sintomatología en pie o tobillo al diagnóstico. Al realizar el estudio: • El 71.3% de los pacientes con debut en pie y tobillo presentaban dolor o alteración en el pie el 28.7% en tobillo. • El 37.3% de los pacientes sin debut en el pie presentaba alteración en pie. Los pacientes con inicio en el pie registraron: • Mayor actividad (DAS28). • Mayor porcentaje de seropositividad (FR y ACPA). • Mayor discapacidad (HAQ). • Mayor consumo de AINEs. • No encontraron diferencias significativas asociadas al tratamiento con DMARDs o DMARDb.
Sung W.L. et al. 2019	Realizan un estudio transversal con una muestra de 2046 pacientes, media de 8 años de evolución: • El 29.2% presentaba alteración en pie o tobillo. Entre los pacientes con alteración en pie y tobillo: • El 71.4% presentaba dolor en el tobillo. • El 59.5% inflamación en tobillo. • Con dolor/inflamación de antepié en orden de mayor a menor: 3ª AMTF: 30.9% / 22.4%, 2ª AMTF: 29.6% / 21.4%, 4ª AMTF: 27.6% / 18.4%, 1ª AMTF: 26.3% / 14.9% y 5ª AMTF: 18.9% / 10.5%. • Pacientes del total en remisión según método de evaluación: DAS28-VSG 8.6%, DAS28-PCR 17%, SDAI 5.9%, CDAI 3.5%, RAPID-3 6.9%. • Pacientes con alteración de pie/tobillo están en remisión según: DAS28-VSG 3.5%, DAS28-PCR 6.4%, SDAI 1%, CDAI 0.5%, RAPID-3 2%. Resultados alteraciones radiográficas: • El 36.7% presentaban solo erosiones en el pie. • El 34.8% solo erosiones en mano. • El 40% erosiones en manos y pies. 1. HAV: hallux abductus valgus desviación del primer metatarsiano hacia medial y primera falange hacia lateral, desviación en valgo de la primera AMTF. 2. Hallux rigidus: restricción de flexión dorsal por bloqueo articular de la primera AMTF 3. Hallux flexus: restricción de la flexión dorsal por afectación de musculatura flexora del primer radio. 4. Hallux malleus: deformación del primer dedo en forma de martillo. 5. Hallux varus: deformación del primer dedo hacia medial. 6. Hallux extensus deformación con extensión mantenida del primer dedo.

En estudios anteriores a 2010 se ha de tener en cuenta que los criterios de diagnóstico ACR 1987 eran utilizados para confirmar el diagnóstico de AR avanzada, donde ya se podrían haber desarrollado erosiones articulares y normalmente el diagnóstico era tardío. Con el cambio de criterios ACR y EULAR 2010 se busca realizar una detección temprana e iniciar el tratamiento en el periodo “ventana de oportunidad” y probablemente pueda influir o no en la prevalencia. Sigue siendo una suposición ya que no hay bibliografía suficiente al respecto (222).

2.3. DEFORMACIÓN ESTRUCTURAL DEL PIE.

La afectación del pie en general es proporcional a los años de evolución de la enfermedad y conlleva un aumento de la discapacidad. La progresión de la enfermedad en los pies es igual de impredecible que en otras regiones del cuerpo, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y las características propias del paciente. (196,201,230).

Los factores asociados a la deformidad, dolor, discapacidad, alteración funcional, inestabilidad, se han estudiado pero no hay conclusiones relevantes de la relación entre ellos (201,231).

En los miembros inferiores en pacientes con AR se ha descrito: atrofia muscular (pérdida de fuerza), elongación/rotura de tendones y ligamentos, disminución del rango de movimiento articular, inestabilidad articular, desviación articular, rigidez, dolor, alteración en la marcha, parestias e intolerancia a actividades de la vida diaria y ejercicio (232,233).

Normalmente se estudia la afectación de AR en el pie dividiéndolo en antepié, mediopie, y retropié como si fueran deformaciones independientes entre sí, pero realmente están fuertemente asociadas, una modificación o alteración en alguna de estas regiones tendrá repercusión en las otras dos (234,235).

El cuadro clínico descrito como deformación tipo del pie reumático es: “descenso del arco longitudinal interno, retropié en valgo, ensanchamiento de antepié, HAV y dedos menores en garra con subluxación o luxación dorsal y presencia de 5º dedo en varo”. Dave Malhar *et al.* asocian esta desviación al uso de calzado, para llegar a esta conclusión se comparó dos poblaciones con AR, una en Reino Unido con calzado y otra de la India sin calzado, obteniendo los siguientes resultados (ver tabla 18) (238):

Tabla 18 Análisis comparativo de la deformación de antepié entre pacientes con uso habitual de calzado (población de Reino Unido) y pacientes que no utilizan calzado (población de la India) (238).



Ilustración 1 Pie reumático escogido de la población de estudio de Reino Unido, a la izquierda fotografía y a la derecha radiografía en las que se aprecia la deformación encontrada con mayor frecuencia.



Ilustración 2 Pie reumático escogido de la población de estudio de la India, a la izquierda radiografía y a la derecha fotografía en las que se aprecia la deformación encontrada con mayor frecuencia.

Población de estudio de Reino Unido con uso de zapato habitual (101 pies).

Población de estudio de la India sin uso de zapato habitual (25 pies).

Deformación primer radio hallux valgus.

• Prevalencia	91%	• Prevalencia	24%
---------------	-----	---------------	-----

Deformación primer radio hallux varus.

• Prevalencia	1%	• Prevalencia	76%
---------------	----	---------------	-----

Ángulos relacionados con deformación de primer radio.

• Ángulo mtt 1-2 ¹	2° a 27°	• Ángulo mtt 1-2:	2° a 12°.
• Rango hallux	-7° a 65°	• Rango hallux:	-85° a 63°.
• Ángulo hallux medio	34°	• Ángulo hallux medio:	20.72°

Deformación dedos menores mas frecuentes.

• Sublux. ² dorsal 2°-5° mtt ³	7.7%.	• Desviación medial 2°-5° mtt	24%
• Sublux. dorsal 2°-4° mtt, medial 5°	44.5%	• Desviación medial 2° lateral 3°-5°	12%
• Lux. ⁴ dorsolateral 2°-4° mtt, medial 5°	35.4%	• Sublux. dorsomedial 2°-5°	56%

1. Ángulo mtt 1-2: ángulo intermetatarsal primer y segundo radio.

2. Sublux: subluxación.

3. mtt: metatarsiano.

4. Lux: luxación.

2.3.1. ANTEPIÉ.

En los tres primeros años de evolución de la enfermedad el 65% de los pacientes tienen alteración como mínimo en alguna de las AMTF, la presencia de sinovitis en estas articulaciones se considera signo precoz de AR. Otros signos identificables en fases tempranas de la enfermedad son: erosiones radiológicas y descalcificación periarticular. La sintomatología en general de la AMTF es dolorosa e incapacitante (204,212).

Las AMTF afectadas favorecen su deformación en los planos: frontal (flexión-extensión) y sagital (abducción-aducción). Las más frecuentes descritas del *hallux* con una prevalencia entre un 23-91% son: HAV es la más descrita y estudiada, también se han descrito con una frecuencia superior a la población sana: *hallux varus*, *hallux rigidus* y *metatarsus primus varus*. En

los radios menores con valores entre 6.3-94% con deformaciones (reducibles o rígidas) con luxación o subluxación dorsal y abducción o aducción de los dedos menores se registran las deformaciones de dedo en martillo, dedo en garra, *juanete de sastre*. El conjunto de alteraciones de las diferentes AMTF origina un ensanchamiento del antepié entre 40-86% de los pacientes (200,206,208,236–239).

La sinovitis crónica y la erosión articular progresiva generan indirectamente alteraciones de las estructuras adyacentes a la AMTF: la placa plantar o plato flexor se estira distal y dorsalmente pudiendo incluso romperse parcial o totalmente. La aponeurosis o fascia plantar en su inserción distal se desplaza dorsal y distalmente rodeando la cabeza del metatarsiano pudiendo incluso herniarse la cápsula articular, y por último un desplazamiento distal del panículo adiposo dejando las cabezas de los metatarsianos sin amortiguación expuestas plantarmente (204,236,238–240).

El desarrollo de HAV en pacientes con AR se produce en menor tiempo que en pacientes sanos asociándose a las siguientes alteraciones estructurales del pie (209,210,236,238):

- Desviación en valgo del retropié mantenida, eversión ASA en todas las fases de la marcha.
- Aumento de la carga medial en antepié.
- La sinovitis mantenida en la primera AMTF provoca aumento de laxitud de la cápsula articular, aumentando su inestabilidad.
- Erosión articular favorece desviación en el plano transversal de la primera AMTF.
- Elongación o aumento de laxitud del ligamento de Lisfranc aumenta el ángulo intermetatarsal 1-2¹⁶ y favorece la inestabilidad del arco interno.
- Elongación, rotura parcial o total de tendón tibial posterior.

En un estudio realizado por Fukushi *et al.* sugieren que pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad, el dolor en antepié está relacionado con las deformaciones provocadas por la erosión acumulada y sinovitis crónica (236).

Marike *et al.* con una población de estudio de 848 pacientes al inicio de la enfermedad de los cuales terminaron el seguimiento a los 8 años con 727, observaron que al inicio de la sintomatología un alto porcentaje de pacientes refería dolor en antepié y disminuye con la evolución de la enfermedad, en concreto destacan un descenso significativo a los 2 años de tratamiento. Por otra parte observan un aumento muy importante en el porcentaje de pacientes que al final del estudio presentan erosión articular, siendo tres veces mayor que al inicio. Llegan a la conclusión que aun controlando la sintomatología con tratamiento, la actividad de la enfermedad en las articulaciones de antepié continúa la erosión articular (ver tabla 17) (218).

2.3.2. MEDIOPIÉ

A pesar de la alta prevalencia de pie plano valgo que se ha descrito, no se han encontrado artículos específicos de la afectación de las articulaciones propias de mediopié. Sí está bien estudiado que las alteraciones que se produzcan en antepié y retropié tendrán repercusión en mediopié con un aumento de inestabilidad, provocando un colapso del arco longitudinal inter-

¹⁶ Ángulo intermetatarsal 1-2: ángulo que forman entre el primer y segundo metatarsiano.

no (ALI). Las deformaciones más frecuentes (46-81%) en mediopié son aplanamiento del ALI y una abducción marcada del antepié y un aumento de ancho de mediopié. (153, 200, 239, 241–243).

Las articulaciones más afectadas por sinovitis y erosión articular en el mediopié son, AAE en un 39% de los pacientes, con un 29% la articulación ACCu. Estas dos articulaciones son las que forman la articulación de Chopart y tendrán una gran repercusión en la desviación en valgo de mediopié. El resto de articulaciones se aprecia su alteración con RMN o TAC, como ya se ha visto en los métodos radiológicos, no se evalúan al ser articulaciones pequeñas y con poca movilidad (244).

En un estudio transversal realizado por Matsumoto *et al.* analizaron la repercusión que tendría en mediopié el grado de deformación del HAV. Llegaron a la conclusión que al deformarse la AMTF se perdía la capacidad del primer radio de invertir el retropié (la articulación subastragalina), según describe el mecanismo de *Winlass*, favoreciendo el aplanamiento del ALI y la deformación de pie plano valgo flexible (245).

En otro estudio realizado por Matsumoto *et al.* con una población de estudio de 274 pacientes con AR, de los que fueron evaluados radiográficamente 212, utilizaron los criterios del método de evaluación radiológica de Larsen y lo aplicaron a las articulaciones de antepié, mediopié y retropié (el método Larsen solo incluye articulaciones de antepié, ver tabla 10), observaron que en los primeros años de enfermedad las articulaciones propias de mediopié no se veían afectadas como le ocurría a las de antepié, pero en el periodo de enfermedad de 5 a 10 años de evolución aumentaba la erosión articular tanto de mediopié y retropié provocando sinovitis, distensión de la cápsula articular y ligamentos asociados, todas estas alteraciones favorecen el colapso de mediopié y el aumento de rigidez (246).

2.3.3. RETROPIÉ

La afectación de retropié presenta una prevalencia entorno al 30%, se puede identificar el dolor de la ASA en la región posterolateral. Tanto la AAE y la ASA se consideran una de las primeras articulaciones con sintomatología en el pie al inicio de la enfermedad. A medio plazo su deformación se asocia directamente con el pie plano valgo (239, 241, 242, 247).

En un alto porcentaje de pacientes, incluso en remisión, se ha observado una destrucción articular severa de retropié y esta conlleva a una alteración en la alineación articular, reducción de la movilidad y un cambio del reparto de presiones hacia medial. Estos cambios favorecen la desviación en valgo de mediopié y aplanamiento del ALI (200, 208).

A la deformación del pie valgo le acompaña un aumento de laxitud de los ligamentos propios de las articulaciones ATPA, ASA, AAE. Estos, al verse afectados directa o indirectamente por el proceso inflamatorio, dejan de estabilizar la articulación permitiendo desplazamiento medial del astrágalo y desviación en valgo del calcáneo (247, 248).

Un estudio radiológico realizado por Seltzer *et al.* identifica alteraciones en la ASA como: inflamación de tejidos blandos, estrechamiento del espacio articular, pérdida de cartílago, erosiones óseas y cambios estructurales con desviación en valgo del calcáneo, aplanamiento del

sustentaculum tali y deslizamiento medial del astrágalo (249).

En un estudio donde Wang B. *et al.* analizaron 380 pacientes con patologías diversas y afectación en ATPA y ASA con pruebas radiológicas, encontraron que el 7% de los pacientes estudiados tenían AR. Siendo el 4º grupo con mayor afectación por detrás de diferentes tipos de lesiones traumáticas con afectación de pie y tobillo (250).

2.3.4. LESIONES EXTRAARTICULARES IDENTIFICADAS EN EL PIE EN PACIENTES CON AR

Se han descrito diferentes manifestaciones clínicas propias de la enfermedad en tejidos blandos como puede ser, bursitis, tendinitis, fascitis, neuritis y vasculitis (248, 251).

Las tendinopatías son una patología relativamente frecuente asociada a la deformación del pie en AR, el tendón más estudiado es el tibial posterior (TP), el resto de tendones tiene una tasa de disfunción y rotura inferior, por ejemplo la rotura del tendón de Aquiles es extremadamente rara en AR, sí se han descrito en mayor número entesopatías y bursitis asociadas a él. (153, 247, 248, 251, 252).

El músculo tibial posterior es el principal músculo que interviene en la inversión del pie, colabora en la flexión plantar y es un estabilizador dinámico del ALI, en una marcha normal, bloqueará los huesos de mediopié, formando un ALI semirrígido. Se ha descrito disfunción en el 64% de pacientes con AR y rotura parcial e incluso total en un 11% de pacientes con pie plano valgo adquirido, no está muy claro si el tendón al verse afectado favorece el derrumbe del ALI o es la laxitud articular y ligamentosa la que crea un desequilibrio y provoca rotura parcial o total del tendón (153, 253, 254).

En un estudio realizado por Gutiérrez *et al.* con una muestra de estudio de 214 pacientes con AR y una muestra de control de 200 personas sanas. Analizaron con ecografía la afectación subclínica en pie y tobillo y describen que un 87% de la muestra de estudio mostraba alteraciones en alguna de las estructuras analizadas en comparación con un 28% de la muestra de control, siendo incluso en diferentes estructuras y frecuencias diferentes. En estudios con análisis de resonancia magnética se han obtenido resultados similares. Desglosando la prevalencia según estructuras (254, 255):

- El 32% tenosinovitis en tendón tibial posterior (TP).
- El 27% tenosinovitis en tendón peroneo lateral largo (PLL).
- El 25% sinovitis en articulación tibioperoneoastragalina (ATPA).
- El 24% tenosinovitis en tendón peroneo lateral corto (PLC).
- El 24% tenosinovitis tendón tibial anterior (TA).
- El 19% entesitis y un 10% bursitis en tendón de Aquiles (AT).
- El 12% tenosinovitis en tendón extensor del *hallux* (EH)
- El resto, tendones extensores comunes (EC), tendón flexor común (FC), tendón flexor del *hallux* (FH), tendón peroneo corto (PC), y fascia plantar (FP), presentaron prevalencias inferiores al 10%

En un estudio realizado por Bilde *et al.* confirmó que cuando el TP está debilitado, los músculos flexores y colaboradores en la inversión, flexor largo común y flexor largo del primer dedo,

aumentan su actividad intentando compensarlo. Este aumento de actividad puede favorecer la deformación en garra de los dedos 2º a 5º y desviación lateral del *hallux* (253).

En un estudio donde analizaron la actividad electromiográfica del músculo TP Keenan *et al.* y en otro realizado por Barn *et al.* informaron de una mayor actividad en el músculo tibial posterior de pacientes con AR y deformación de pie plano valgo. Lo asociaron a un mayor esfuerzo del músculo por intentar mantener el ALI y reducir la deformidad en valgo pero ese aumento de actividad no era suficiente para mantener estable el ALI durante la marcha (241, 256).

Los nódulos reumatoides en el pie se asocian a superficies de mayor presión, prominencias óseas como maléolos (tibial y peroneo) y desviaciones articulares en antepié, como puede ser HAV y zonas de estrés de la piel y tejido subcutáneo (251).

Las neuropatías más frecuente en AR son el síndrome del túnel tarsal (tibial o peroneo) o neuropatía interdigital. Baylan *et al.* encontraron neuropatías en el 25% de pacientes con AR. Se han descrito neuromas, en su estudio de prevalencia Vainio *et al.* informó de 52 pacientes con resección de neuromas interdigitales. Normalmente su etiología es secundaria (el 80%) a la deformación y a la inflamación de tejidos conectivos del retináculo flexor (221, 251, 257, 258).

En un estudio de electrofisiología realizado por Ibrahim *et al.* observaron en pacientes con AR una disminución de la velocidad de conducción nerviosa (nervio plantar medial, plantar lateral y sural) y lo asocian a dolor y parestesias en el pie y considerando que ha de ser una opción a valorar en pacientes que refieren dolor de difícil control con tratamiento farmacológico (258).

Bursitis intermetatarsiana, la bursa intermetatarsal sufre un proceso inflamatorio, debido al aumento de su tamaño provoca un compromiso neurovascular (259).

Bursitis adventicial son colecciones de líquido en tejidos blandos sin cápsula sinovial, estas aparecen por tensión en tejidos, su localización habitual es en el panículo adiposo plantar de antepié (259, 260).

2.4. REPERCUSIÓN BIOMECÁNICA DE LA DEFORMACIÓN DEL PIE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

La alteración en el pie relacionada con la enfermedad por su progresiva deformación como pueden ser HAV, pie plano valgo, ensanchamiento de antepié, retropié valgo, aplanamiento de mediopié, etc., provoca un cambio en el reparto de presiones del pie, normalmente se desplazan a medial y retropié, esta modificación presenta relación directa con un aumento de dolor al permanecer de pie, caminar o actividades de la vida diaria (201, 205, 206, 261).

Las alteraciones en la marcha de los pacientes con afectación en el pie se consideran una adaptación funcional o compensación al dolor y deformidad, se han descrito los siguientes parámetros en diferentes estudios: (201, 242, 255, 261–266):

- Disminución de la velocidad de marcha.
- Aumento del tiempo de la fase de apoyo doble.
- Aumento superficie de sustentación (distancia entre los dos pies lateralmente).
- Rangos de movimiento limitados, por ejemplo, flexión plantar y dorsal ATPA reducidas.
- Retraso en elevación del talón por la reducción de la flexión plantar ATPA.
- Limitación capacidad de impulso de antepié.
- Flexión dorsal del *hallux* limitada en fase de despegue.
- Desplazamiento en abducción del *hallux* en fase de despegue.
- Reducción longitud del paso.
- Reducción de la fase de oscilación.
- Reducción flexión dorsal de ATPA en la fase de oscilación.
- Reducción del impacto de talón.
- Aplanamiento del ALI.
- Pérdida de equilibrio.

En un estudio realizado por Dubbeldam *et al.* concluyen que la disminución de dorsiflexión de la primera AMTF se debe a la necesidad de reducir el momento de presión y a su vez minimizar el dolor, esta compensación supone una disminución de la flexión plantar de la ATPA. Para que la marcha sea estable se ha de reducir la longitud del paso y velocidad de la marcha. También observaron que pacientes con AR de larga evolución, presentaban mayor eversión de retropié en estática y esta tendría repercusión a lo largo de la marcha (255).

En el estudio realizado por Toprak *et al.* no identificaron ninguno de esos factores asociables a la AR, sin embargo encontraron un aumento significativo en el balanceo durante la marcha en el grupo de estudio con AR en relación al grupo de control (233).

En un estudio realizado por Schmiegel *et al.* en el que compararon tres grupos en un análisis podométrico, calidad de vida y funcionalidad del pie. Definieron tres grupos de estudio en: grupo control, grupo AR sin dolor en el pie, grupo AR con dolor en el pie. En sus resultados observaron que los dos primeros grupos no tuvieron problemas ni alteraciones en la marcha y en el grupo con AR y dolor en pies comprobaron que a mayor alteración de la funcionalidad, la marcha era más lenta, la zancada más corta y aguantaban menos tiempo caminando (267).

Los pacientes con AR describen dificultad del control postural, alteración del equilibrio, afectando a su vida diaria, bipedestación, caminar, subir o bajar escaleras y un aumento de incidencia

de caídas. Se asocia a cambios en la propiocepción, deterioro de las articulaciones, deformación del pie en su conjunto, dolor, limitación de movimientos articulares que dificultan la adaptación en los cambios de terreno, sobrepeso y edad (232, 233).

El equilibrio es una función compleja que implica diferentes procesos neurosensoriales y neuromusculares coordinados entre sí (232, 268).

- Recepción información sensorial: Visual, sistema vestibular y propiocepción.
- Procesamiento a nivel sistema nervioso central.
- Respuesta neuromuscular compleja, las alteraciones neuromusculares harán menos eficiente la respuesta.
- La respuesta motora ha de ser suficiente para mantener el equilibrio en la fase de sustentación (fuerza, rango de movimiento, estabilidad articular, reparto de cargas).

En un estudio realizado por Ekdahl *et al.* observaron una correlación directa entre los niveles de PCR y alteraciones en el equilibrio, a mayores valores de PCR la inestabilidad es mayor. Los valores altos de PCR indican proceso inflamatorio activo, consideran que este puede alterar la información propioceptiva de las articulaciones y repercute directamente en el control postural (268).

En un estudio realizado por Aydog *et al.* analizaron tanto el equilibrio en estática como en dinámica. En el equilibrio en estática solo apreciaron alteraciones vinculadas a la edad y al IMC, pero nada asociable a la AR. El análisis realizado en equilibrio dinámico apreció que la mayoría de las alteraciones eran provocadas por el deterioro musculoesquelético. Quizás la inflamación, la disminución de rango articular, la deformación articular y la atrofia muscular condicionan las características de la marcha y en su conjunto dificultan la adaptación a los cambios del terreno creando inestabilidad y una respuesta neuromotora ineficiente (232).

2.5. MÉTODOS UTILIZADOS EN LA EVALUACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.

En medicina los resultados de una enfermedad o un proceso asistencial se interpretan con datos objetivos, pero no todo es medible, la información subjetiva como calidad de vida, dolor, funcionalidad, necesita métodos de evaluación que cuantifiquen y sean próximos a la realidad. Gracias a ellos podemos valorar dimensiones de salud que no eran cuantificables y así compararlas entre diferentes poblaciones de estudio o a lo largo del tiempo (269).

Los métodos estandarizados y validados para el análisis de la AR en general no suelen incluir al pie y en algunos métodos radiológicos solo evalúan las articulaciones metatarsofalángicas y algunas interfalángicas, a sabiendas de la repercusión que tiene en el pie (ver tabla 10) (269, 270).

Los cambios morfológicos que se producen en el pie se asocian en AR a aumento de dolor, disfunción y pérdida de calidad de vida, el impacto que genera es muy negativo y por lo tanto es de gran importancia poder cuantificar estos parámetros y en el pie aún no disponemos de un método específico como los ya referenciados DAS28, SDAI, CDAI, entre otros (271).

En estudios de podología en AR se utilizan cuestionarios específicos del pie para cuantificar la pérdida en la calidad de vida, funcionalidad y dolor, pero son métodos que se utilizan en diferentes patologías, y en general se aceptan pero al no ser específicos son menos sensibles. Los más utilizados son: Foot Function Index (FFI), Ankle Osteoarthritis Scale (AOS), Foot Heal Status Questionnaire (FHSQ), Manchester Foot Pain Disability Index (MFPDI), Leeds Foot Impact Scale (LFIS), Self-Reported Foot and Ankle Score (SEFAS), Foot and Ankle Ability Measures (FAAM), entre otros (230, 239, 270, 272).

En muchos métodos no queda clara su utilidad para evaluar la AR, lo que hace plantearse si realmente son fiables y no todos tienen una validación transcultural con rigor científico al español. La mayoría de las medidas nombradas anteriormente presentan deficiencias en su validez de constructo, capacidad de respuesta e interpretabilidad. Estas deficiencias pueden tener repercusión en el contexto clínico (270).

El DAS 28 es el método considerado el *gold standard* para la AR y es utilizado en multitud de estudios, pero el pie no está incluido. En un estudio realizado por Bakker *et al.* comparando la actividad de la enfermedad con la evolución del daño articular en los pies, confirmaron que el DAS28 no es fiable para evaluar el nivel de actividad en los pies con los siguientes resultados (273):

- Análisis de la población de estudio en general: correlación lineal entre DAS28 y erosión articular.
- Grupo con actividad predominante en manos, se aprecia correlación lineal entre ambas.
- Grupo con actividad predominante en pies, no existe correlación entre las variables de estudio.

En un estudio realizado por Yano *et al.* (ver tabla 18) evaluó la prevalencia del pie y la actividad analizada con DAS28 observando que los pacientes con mayor índice de actividad presentaban mayor porcentaje de alteraciones en el pie con peor calidad de vida y funcionalidad, independientemente del tratamiento con DMARDs o DMARDb (220).

Ambos estudios recogen conclusiones similares y recomendaban que era fundamental la evaluación de los pies en la consulta rutinaria, al no hacerlo se está subestimando su repercusión en la actividad de la enfermedad y a su vez el concepto de remisión haya que replantarlo (220, 273).

2.5.1. MÉTODOS ESPECÍFICOS DEL PIE Y TOBILLO.

La estructura de los cuestionarios analizados y otros que no se han recogido son válidas para evaluar el pie pero quizás es preciso buscar un método exclusivo para AR en el que la información recopilada del paciente sea cuantificable, revele cambios clínicamente importantes, a su vez sea reproducible y útil para la investigación.

Los métodos escogidos para el estudio: características morfoestructurales del pie relacionadas con la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide están desarrollados en el capítulo material y métodos, a continuación se recogen otros que son utilizados en estudios con pacientes con AR pero desestimamos para el estudio.

2.5.1.1. ANKLE OSTEOARTHRITIS SCALE (AOS)

Es una escala adaptada a afectación osteoarticular inflamatoria de tobillo, fue diseñado por Domsic *et al.* en 1998, hicieron una adaptación del FFI y consta de dos subescalas, dolor y discapacidad, ajustadas a los problemas específicos del tobillo. Su método de evaluación es a través de una escala EVA de 100mm con las posibles respuestas en sus extremos, para los ítems de dolor: “sin dolor” y “el peor dolor”; y para los ítems de discapacidad: “sin dificultad” e “incapaz de realizar”. Presenta un ICC de 0.95 para la subescala de dolor, y 0.94 para la de discapacidad (274, 275).

Presenta una relación inversa a la mejoría clínica, es decir, a menor puntuación en la escala AOS, el dolor o discapacidad del paciente será mejor y viceversa (274, 275).

2.5.1.2. FOOT HEAL STATUS QUESTIONNAIRE (FHSQ)

Un cuestionario diseñado por Bennett *et al.* para evaluar la salud del pie, consta de 13 ítems y se puede dividir en tres subescalas: dolor del pie (4 ítems), funcionalidad del pie (4 ítems), salud general del pie (2 ítems) y también analiza el calzado (3 ítems). Las tres primeras presentan buena correlación entre sí y el calzado no correlaciona con ninguna. Presenta un ICC entre 0.85 a 0.88 y la puntuación total oscila entre 0, “mala salud del pie”, y 100, “salud óptima del pie”. Está validado al español (276, 277).

Para analizar el pie en pacientes reumáticos se considera de suficiente validez, pero se recomienda una adaptación específica para la enfermedad (278).

2.5.1.3. FOOT AND ANKLE ABILITY MEASURES (FAAM)

Este método fue desarrollado por RobRoy L. *et al.* para evaluar la función física de las personas con alteraciones musculoesquelético en pie y tobillo. Consta de 21 ítems y subescalas deportivas de 8 ítems adicionales, presenta un ICC entre 0.89 y 0.87. A pesar de su especifici-

dad no presenta buena correlación con escalas que evalúan dolor y calidad de vida. Se adapta mejor a cambios de la función física asociados al pie y tobillo. Se encuentra validada al español (279–281).

2.6. TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL PIE.

El tratamiento recomendado por ACR y EULAR como se ha visto es básicamente farmacológico, con los avances de los DMARDb se ha observado una disminución de la actividad de la enfermedad, pero no hay evidencia si esta mejoría clínica repercutirá positivamente en los pies (235).

Disminuir el dolor y la discapacidad mejorando la calidad de vida del paciente son los principales objetivos del tratamiento ortopodológico, para ello la ortesis ha de controlar las alteraciones biomecánicas y disminuir las presiones acentuadas. Los tratamientos personalizados son más eficientes que los tratamientos estandarizados (282–284).

Dos principios básicos a la hora de prescribir tratamientos ortopodológicos a los pacientes con AR son: inicio temprano antes de que se produzca el daño articular y se recomienda que sea personalizado (282, 283, 285).

No está muy claro si los tratamientos ortopodológicos son eficientes a largo plazo, los estudios son escasos, heterogéneos, utilizan diferentes variables, diferentes métodos de análisis y con muestras muy pequeñas de población, en una enfermedad tan heterogénea puede que no reflejen la realidad y sea un sesgo importante a tener en cuenta. El dolor es el factor común en la mayoría de estudios que refleja cambios a corto plazo, de forma leve y no son muy significativos (286, 287).

En la mayoría de los estudios como refieren en sus revisiones sistemáticas Clark *et al.* y Gijón-Noguerón *et al.* los estudios no relacionan tipo específico de tratamiento ortopodológicos, articulación o articulaciones afectadas, deformación del pie, localización del dolor, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento farmacológico del paciente, nivel de actividad de la enfermedad, entre otros parámetros que pueden ser de interés para el resultado de los estudios (286, 287).

Se han identificado también problemas externos a la enfermedad asociados al uso de tratamientos ortopodológicos: tratamientos ortopodológicos estandarizados, el calzado habitual del paciente y el bajo cumplimiento terapéutico (217, 283).

Capítulo III

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Describir las características de funcionalidad, calidad de vida y parámetros antropométricos en pacientes con Artritis Reumatoide.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la relación entre Calidad de Vida, funcionalidad y parámetros antropométricos en pacientes con Artritis Reumatoide.
2. Identificar los predictores de la percepción de la Salud Física y Salud Mental en pacientes con Artritis Reumatoide incorporando la Salud podológica.
3. Identificar la posición del pie en pacientes con AR.
4. Identificar los parámetros antropométricos del pie en pacientes con AR.

Capítulo IV **MATERIAL Y MÉTODO**

4. MATERIAL Y MÉTODO.

4.1. DISEÑO Y MUESTRA DE ESTUDIO.

Se diseñó un estudio transversal, exploratorio y descriptivo. Con una muestra de estudio con pacientes con artritis reumatoide diagnosticados y tratados en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) en Granada. La muestra de estudio consta de 229 pacientes con AR con sintomatología en el pie en algún momento desde su diagnóstico por facultativo de referencia aplicando los criterios revisados *American College of Rheumatology* y *European League Against Rheumatism 2010* y 64 pacientes sanos con dolor en el pie.

Se diseñó un protocolo con el Dr. Rafael A. Cáliz Cáliz, Jefe de Servicio de Reumatología, para la selección de la muestra de estudio y se habilitó una consulta en el edificio de Consultas Externas del HUVN junto a consultas de Reumatología. Los pacientes con AR eran citados y pasaban consulta con su facultativo de referencia, posteriormente si cumplían los criterios de inclusión y exclusión definidos se les ofrecía participar en el estudio. Se les proporcionaba la hoja de información y consentimiento informado, tras su aceptación a participar y firmar consentimiento informado, pasaban a consulta de Podología donde se informaba y aclaraban las dudas que pudiesen tener.

La recogida de datos se realizaba en dos fases y con la colaboración de María Teresa Vallejo Velázquez, miembro del equipo de investigación del Servicio de Reumatología del HUVN:

- Entrevista e información de los datos a recoger y el cuaderno de campo a cumplimentar.
- Recogida de medidas antropométricas en la plataforma según el protocolo de McPoil y test exploratorios del pie por el investigador predoctoral Andrés Reinoso Cobo y bajo la supervisión del Dr. Gabriel A. Gijón Noguerón.

Se realizó el mismo procedimiento en la clínica de podología Hermanos Gijón-Noguerón donde a los podólogos titulados se les instruyó y se les proporcionó la documentación necesaria para que seleccionaran pacientes que cumplieran los criterios como muestra de control. A los voluntarios a participar se les realizó el mismo protocolo diseñado para la recogida de datos.

La recogida de datos se realizó en el periodo de tiempo desde enero a diciembre de 2018 con la autorización del Comité Ético del HUVN y el visto bueno de Gerencia, Dirección médica y Dirección de enfermería.

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki 1975 y fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad de Málaga CEUMA (CEUMA 91-2015-H) y el Comité de ética del HUVN (PEIBA: ARC0001.).

Se mantuvieron en todo momento los principios de confidencialidad y autonomía de la persona asignándole un código predefinido no vinculante al paciente. A la información de la historia clínica tanto en el hospital y clínica de podología solo tuvieron acceso el personal sanitario responsable del servicio de Reumatología, y la información obtenida en el estudio no fue incluida en la historia clínica de cada paciente.

Los datos han sido tratados y custodiados con respeto a la intimidad de los sujetos del estudio según la legislación vigente de protección de datos en el momento de la autorización de los comités éticos (CEUMA Y PEIBA) (ley 15/1999), garantizando la confidencialidad de los mismo.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se incluyeron todos los pacientes con AR:

- Mayores de 18 años.
- Cumplen los criterios de clasificación ACR y EULAR 2010.
- Antecedentes de dolor en tobillo y/o retropié y/o mediopié y/o antepié.

Y a los voluntarios sanos:

- Mayores de 18 años.
- Antecedentes de dolor en tobillo y/o retropié y/o mediopié y/o antepié.

Los criterios de exclusión aplicados a ambos grupos fueron:

- Enfermedad concomitante:
 - Musculoesquelética.
 - Neurodegenerativa.
 - Autoinmune.
 - Reumática.
 - Endocrina.
- Cirugía en miembro inferior en los últimos 6 meses.
- Traumatismo en miembro inferior en los últimos 6 meses.
- Incapacidad de permanecer en bipedestación.
- Dispositivos de apoyo para deambulación y / o desplazamiento.
- Amputación total o parcial de miembro inferior.

4.3. VARIABLES SELECCIONADAS.

En la siguiente tabla (tabla 19) se recogen todas las variables incluidas en el cuaderno de administrado a todos los participantes de estudio. Y a continuación se desarrolla cada una de ellas.

Tabla 19 Descripción y operatividad de las variables por tipo y características.		
Variable	Valores	Método seleccionado
Edad.	0-100	Formulario administrativo diseñado para el estudio
Sexo.	Hombre/Mujer	
Años evolución AR.	0-100	
Talla.	0-220mm	
Peso.	0-200kg	
Nº Zapato.	0-60	
Percepción del dolor.	0-10	Escala EVA
Dolor del pie percibido.	De 0 a 57	Cuestionario Manchester foot pain and disability index. (MFPDI)
Salud percibida.	El valor de la población media es de 50 con una desviación estándar de (10).	Medical Outcomes Study Short Form-12 (SF-12).
Salud del pie percibida.	Evaluación cualitativa del dolor, rigidez y experiencias biopsicosociales.	Leeds Foot Impact Scale
Función general del pie.	23 preguntas. El índice se calcula sumando las respuestas y dividiendo por el máximo posible.	FFI (23 preguntas)
Antropometría del pie.	Se miden diferentes longitudes del pie (6 medidas diferentes en carga y descarga, posteriormente se estima la diferencia entre ambas), validadas por McPoil.	Protocolo antropometría McPoil
Diferencia de altura en el plano transversal del ALI.	Se realizan dos mediciones, de la altura del tubérculo del escafoide, en sedestación y bipedestación.	Navicular Drop
Grado de afectación al HAV	Utiliza de referencia 4 imágenes validadas.	Escala Manchester Hallux Abductus Valgus (MHAV)
Grado de afectación de 2º a 5º radio	Se clasifica la deformidad del antepié según el grado de deformidad estipulado.	Clasificación transtornos de antepié Nijmegen.
Analiza la posición del pie en diferentes planos y segmentos	Desde -12 a 0 a 12.	Foot Posture Index

4.3.1. MANCHESTER FOOT PAIN DISEASE INDEX (MFPDI).

Cuestionario con el que podemos cuantificar la discapacidad vinculada al dolor en diferentes patologías. Es una herramienta específica del pie, con un ICC de 0.95 y un IC 0.99. Compuesta por 19 ítems, se divide en 4 subescalas. Cada ítems se evalúa con tres opciones: Nunca = 0, Algunos días = 1, todos los días = 2 (271, 288, 289):

- Intensidad del dolor en el pie: 5 ítems.
- Limitación de funcionalidad: 10 ítems.
- Apariencia personal: 2 ítems.
- Limitación trabajo y actividades de ocio: 2 ítems.

El MFPDI se ha convertido en un método muy utilizado para analizar el dolor y discapacidad del pie y se ha demostrado su validez y versatilidad tanto en población sana como en diferentes enfermedades con sintomatología en el pie como la AR (271, 278, 290).

Su adaptación y validación intercultural al español fue realizada por el Dr. Gijón-Noguerón *et al.* (271).

4.3.2. MEDICAL OUTCOMES STUDY SHORT FORM (SF12).

Hablamos de una encuesta basada en SF36, se utiliza el mismo esquema con los mismos conceptos de salud, pero en formato resumido para reducir el tiempo y facilitar su uso. Tiene muy buena correlación con el SF36. Se lograron en su validación con un ICC de 0.911 en la predicción de SF36 PCS y de 0.918 en la predicción de SF36-MCS (134, 291).

Los ítems del cuestionario SF12 explicaron más del 91% de la varianza del índice SF36 en España y se ha comprobado que existe una pérdida de precisión en SF12 pero no es significativa y en estudios de grupos numerosos estas diferencias pasan desapercibidas. Por lo tanto el SF12 se considera una herramienta alternativa útil para el SF36 cuando la intención del estudio es medir la salud física y mental en general. Y en diferentes estudios ha demostrado una buena fiabilidad en pacientes con AR (134, 292–295).

En un estudio realizado por Linde *et al.* en el que compararon en una población de estudio de 3156 pacientes con AR la sensibilidad entre HAQ y SF-12, observaron que HAQ presenta mayor sensibilidad a los cambios de la enfermedad y tratamiento y SF12 presenta menor sensibilidad a estos parámetros, pero son similares en análisis de calidad de vida (296).

4.3.3. LEEDS FOOT IMPACT SCALE (LFIS).

Cuestionario con dos subescalas que evalúan la discapacidad. Es un instrumento validado para medir el impacto informado por el paciente o la carga de enfermedad en el pie (216):

- La primera consta de 21 ítems relacionados con el dolor de pies y rigidez articular, y deficiencias asociables al calzado.
- La segunda subescala consta de 30 ítems relacionados con la limitación de actividad y restricción de participación.

Cada ítem se valora de forma dicotómica Sí o No. Ha presentado una ICC de 0.96.

4.3.4. FOOT FUNCTION INDEX (FFI).

El índice FFI se diseñó 1991 y fue revisado en 2006 por Budiman-Mak *et al.* para cuantificar el impacto de una patología en el pie en función del dolor, discapacidad y restricción de actividad. Consta de 23 ítems divididos en 3 subescalas que se puntúan con una escala visual analógica de 0 a 10. En estudios de pacientes con AR presenta coeficiente de correlación interclase (ICC) entre 0.69 a 0.87 y consistencia interna (IC) entre 0.73 y 0.93 (196, 239, 272, 297–299):

- Subunidad que analiza el dolor: contiene 9 ítems que analizan el dolor en diferentes situaciones, las referencias en la escala visual son 0 “sin dolor” a 10 “máximo dolor imaginable”.
- Subunidad que analiza la discapacidad: consta de 9 ítems y analiza el grado de dificultad para realizar diferentes actividades vinculándola a problemas en el pie. Las referencias en la escala visual son 0 “sin dificultad” a 10 “incapacidad de realizar la actividad”.
- Subunidad que analiza la limitación de actividad: está compuesta por 5 ítems, relaciona la actividad con problemas en los pies. Las referencias en la escala visual son 0 “nunca” a 10 “siempre”.

La otra forma es estimar el porcentaje en cada una de las subescalas. En esta ocasión dividiremos el total de esa subescala entre el máximo total de la subescala y se multiplicará por 100 para estimar el porcentaje, de esta forma podemos compararlas viendo qué dimensión presenta mayor deterioro. Hay que tener en cuenta que si uno de los ítems no es evaluable por el paciente se anula y se modificará el máximo total posible a la hora de realizar los cálculos. El resultado total del FFI se realizará calculando un promedio de los resultados de las tres subescalas (196, 239, 272, 300).

El FFI proporciona al profesional información tanto a corto como a largo plazo con suficiente detalle de la calidad de vida del paciente en AR y es bastante utilizado en investigaciones del pie por su fiabilidad y reproducibilidad (278).

4.3.5. McPOIL PLATAFORMA MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DEL PIE.

McPoil *et al.* diseña una plataforma para realizar 6 medidas precisas en el pie, las medidas son: ancho de antepié, ancho de mediopié, ancho de retropié, altura del ALI, longitud total del pie y longitud 1ª AMTF. La plataforma está diseñada para que todas las medidas sean repetibles con el mínimo margen de error. Presenta un ICC para todos los evaluadores entre un 0.97-0.99 en descarga (sin soportar peso el pie) y un 0.83-0.99 en carga (ver ilustraciones 13 a 18) (301–304).

Para medir la antropometría del pie utilizaremos la plataforma validada por McPoil. Cada sujeto se colocará encima de la plataforma, colocando los talones en las copas izquierda y derecha, las cuales se encuentran a una distancia de 15,24 cm de distancia, garantizaremos que los pies están alineados en paralelo entre sí y a la línea media de la plataforma (304).

La primera medición se realizará con el paciente en sedestación y rodillas a 90°, posición en descarga, garantizando que los pies están bien posicionados en la plataforma se iniciará a tomar las medidas establecidas en el protocolo. Una vez terminado se volverá a repetir con el paciente en bipedestación, posición en carga.

4.3.5.1. LONGITUD TOTAL DEL PIE.

Es la longitud desde la copa donde está apoyado el talón hasta el dedo más largo del pie (es indiferente la formula digital) que estamos analizando. Con medida en milímetros se calculará la distancia media y se realizará en el dorso del pie una marca con lápiz dermatográfico, esta referencia será útil para otras medidas (ver ilustración 13).

4.3.5.2. LONGITUD PRIMERA ARTICULACIÓN METATARSOFALENGICA.

Se colocará el indicador en la AMTF sobre la prominencia medial de la cabeza del primer metatarsiano. Para asegurar la colocación del indicador, el examinador comprobará que el *hallux* puede extenderse sin causar ningún desplazamiento del indicador (ver ilustración 14). Se obtiene la longitud desde la copa posterior a la línea media de la AMTF.

4.3.5.3. MÁXIMA ALTURA DEL ARCO LONGITUDINAL INTERNO.

Se medirá con el goniómetro adaptado para estimar la altura del ALI, se colocará a la longitud media de la longitud total y se medirá la altura en el punto marcado anteriormente (ver ilustración 15).

Representación gráfica protocolo medidas antropométricas del pie



Ilustración 13 Longitud total del pie.



Ilustración 14 Longitud 1ª AMTF.



Ilustración 15 Altura máxima del ALI.

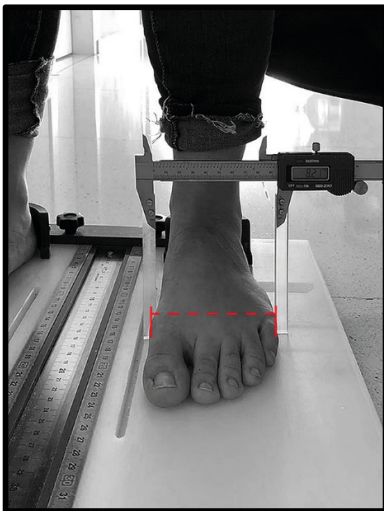


Ilustración 16 Ancho antepié.

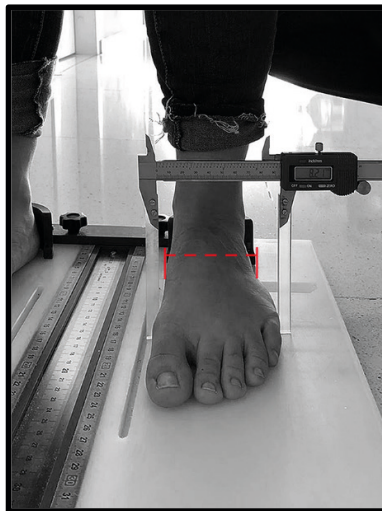


Ilustración 17 Ancho mediopié.

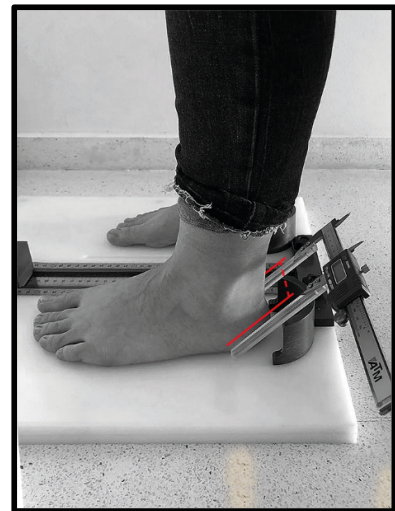


Ilustración 18 Ancho de retropié.

Imágenes obtenidas durante el estudio. Con la colaboración de Inmaculada Reina, doctoranda en podología de la Universidad de Málaga.

4.3.5.4. ANCHO DE ANTEPIÉ.

Se colocará uno de los brazos adaptados al goniómetro en posición medial paralelo a la regla central, apoyándolo en la piel sobre la 1ª AMTF y se aproximará el otro brazo hasta hacer contacto con la piel (ver ilustración 16).

4.3.5.5. ANCHO MEDIOPIÉ.

Se colocarán los brazos del goniómetro en perpendicular a la plataforma a la altura de la longitud media del pie marcada anteriormente y se aproximarán los brazos hasta hacer contacto con la piel (ver ilustración 17).

4.3.5.6. ANCHO DE RETROPIÉ.

Se colocarán los pies fuera de las copas de la plataforma y los brazos del goniómetro en 45° con respecto a la plataforma, aproximándolos hasta que hagan contacto con la piel (ver ilustración 18).

4.3.6. NAVICULAR DROP.

Un método simple de cuantificar el descenso del ALI al soportar el peso del cuerpo. Se basa en cuantificar el descenso del ALI, que es la diferencia entre las alturas de la tuberosidad del escafoides (navicular) con el pie en posición neutra (paciente sentado con las rodillas en 90° y el ASA en posición neutra controlada) y la posición bipedestación (en carga) sin control externo de la posición de la ASA. Con esta diferencia entre las dos alturas cuantificamos el descenso del ALI cuantificando la pronación del mediopié. Tiene un ICC entre 0.83 y 0.92 (ver ilustración 19) (305–309).

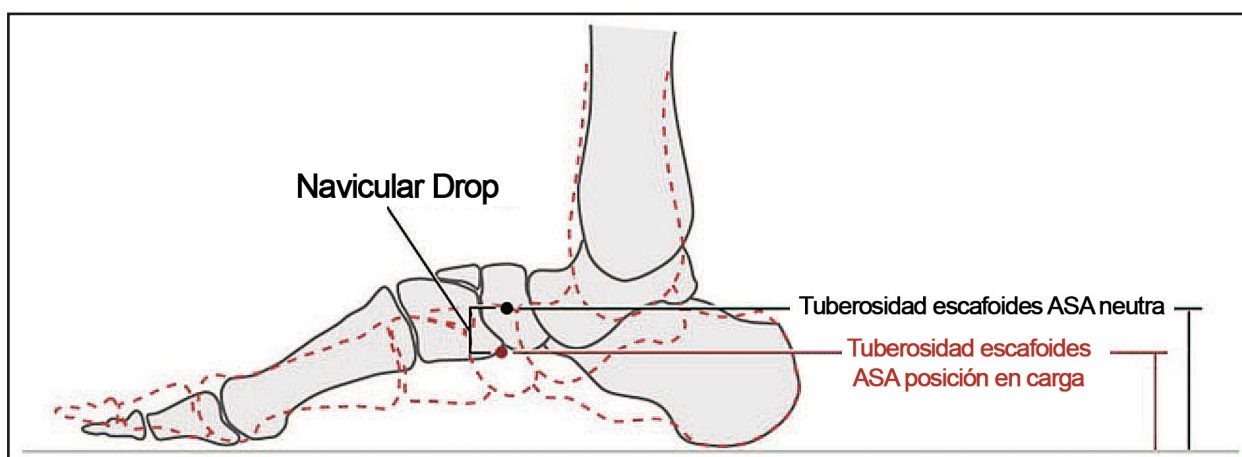


Ilustración 19 Representación gráfica de Navicular drop, se puede diferenciar la posición de la tuberosidad del escafoides en posición del ASA neutra (controlada) con respecto a la posición de la tuberosidad del escafoides con el pie relajado (no controlada) en carga.

4.3.7. ESCALA MANCHESTER HALLUX ABDUCTUS VALGUS.

Es un método no invasivo de cuantificación visual ideado por Garrow *et al.* Eligieron cuatro imágenes seleccionadas por consenso de 12 podólogos con experiencia en el tratamiento del HAV, y a cada fotografía asignaron la clasificación de deformidad: ninguno, leve, moderada y severa; hay que tener en cuenta que esta escala visual se basa principalmente en el ángulo abducto del *hallux* obviando otros parámetros que pueden ser de interés. A pesar de su simplicidad y sus limitaciones presenta un ICC de 0.86 (Ver imagen 20) (310,311).

Ha sido validada radiográficamente por Menz *et al.* realizando radiografías anteroposterior y se calcularon los ángulos (311):

1. Ángulo *hallux abductus* (1^{er} mtt y falange proximal).
2. Ángulo intermetatarsiano (1^{er} y 2^o mtt).
3. Ángulo interfalángico del *hallux* (falange distal y proximal).

Presentando una fuerte relación con el ángulo *hallux abductus*, y buena con los ángulos intermetatarsiano e interfalángico del *hallux* (311).

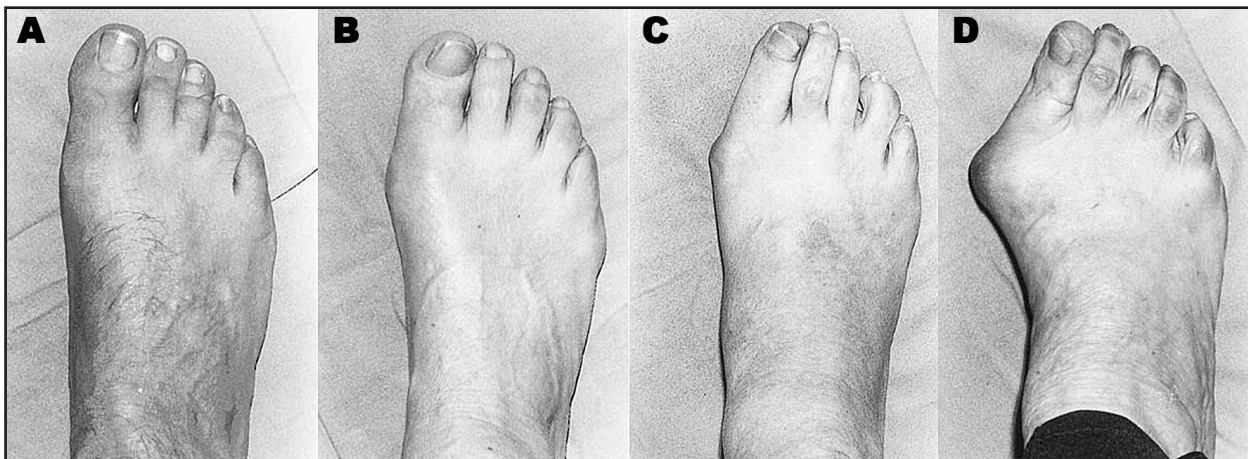


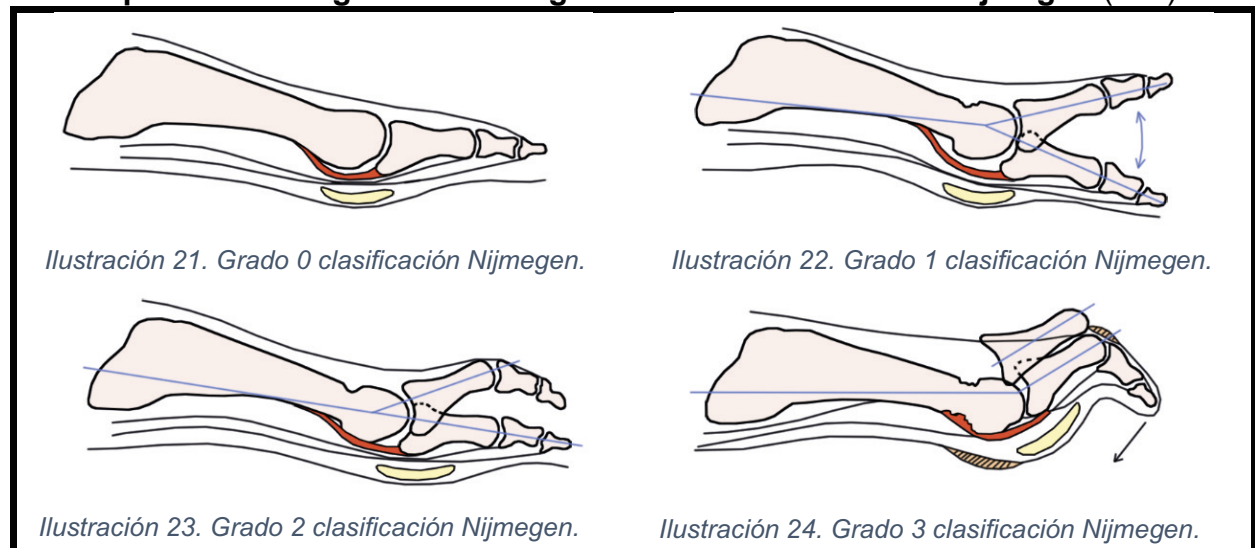
Ilustración 20 Representación gráfica de la escala Manchester Hallux Abductus Valgus. A) no hay deformación, B) deformación leve, C) deformación grave, D) deformación severa. Ilustración obtenida del artículo "The Grading of Hallux Valgus The Manchester Scale" Garrow et al. 2001.

4.3.8. CLASIFICACIÓN TRASTORNOS DE ANTEPIÉ NIJMEGEN .

Consiste en una clasificación basada en la secuencia de cambios anatómicos que se producen en los radios menores del pie en AR. Es la única escala que cuantifica una de las deformaciones más frecuentes. Consta de 4 grados de deformación. Tiene una ICC 0.82 (ver ilustraciones 21-24) (204, 240, 312):

- Grado 0: no hay cambios radiológicos (según método de Larsen) ni restricción de movimiento ni deformación de la AMTF (ver ilustración 21).
- Grado 1: una o más AMTF han perdido movilidad en flexión plantar, en presencia o no de cambios radiológicos. Sin alteraciones de tejidos blandos (ver ilustración 22).
- Grado 2: pérdida de flexión plantar en una o más AMTF (ver ilustración 23):
 - a) con HAV mayor 20°.
 - b) con HAV menor 20°.
- Grado 3: contractura de extensión en una o más AMTF, con o sin subluxación o luxación radiográfica (ver ilustración 24):
 - a) Con HAV mayor 20°.
 - b) Con HAV menor a 20°.

Representación gráfica de los grados de la clasificación Nijmegen (240).



Ilustraciones obtenidas del artículo "A clinical classification system for rheumatoid forefoot deformity" Doorn et al. 2011.

4.3.9. FOOT POSTURE INDEX (FPI).

El FPI es una herramienta clínica diagnóstica desarrollada por Redmond *et al.*, la cual permite evaluar la postura del pie en estática de forma fácil y rápida, está compuesto por 6 criterios validados, basados en la observación del retropié, mediopié y antepié, son los siguientes (313):

- Palpación de la cabeza del astrágalo (ver ilustración 25).
- Curvatura supra e inframaleolar (ver ilustración 26).
- Posición del calcáneo en plano frontal (ver ilustración 27).
- Prominencia en región astrágalo-escafoides (ver ilustración 28).
- Congruencia del arco longitudinal interno (ver ilustración 29).
- Abducción/aducción del antepié con respecto al retropié (ver ilustración 30)

Este método de evaluación permite cuantificar la posición del pie en diferentes planos, y segmentos anatómicos. Proporciona una alternativa con gran fiabilidad (ICC entre 0.62 y 0.91) para el análisis del pie en estática. Los valores del FPI oscilan entre -12 a +12, puntuándose cada ítem entre -2 y +2, cuantificando las posiciones supinadora, neutral y pronadora del pie (ver tabla 20) (ver Ilustraciones 25-30 extraídas del artículo “*Intrarater reliability of the Foot Posture Index (FPI-6) applied as a tool in foot assessment in children and adolescents*” Lukasz *et al.* 2010) (313–317).

Tabla 20 Valores y grupos de FPI establecidos para cuantificar pronación y supinación del pie en posición estática (313–315,318).				
Muy supinado	Supinado	Neutro	Pronado	Muy pronado
-12 a -5	-1 a -4	0 a 5	+6 a +9	+10 a +12

Valores FPI cabeza de astrágalo (316).

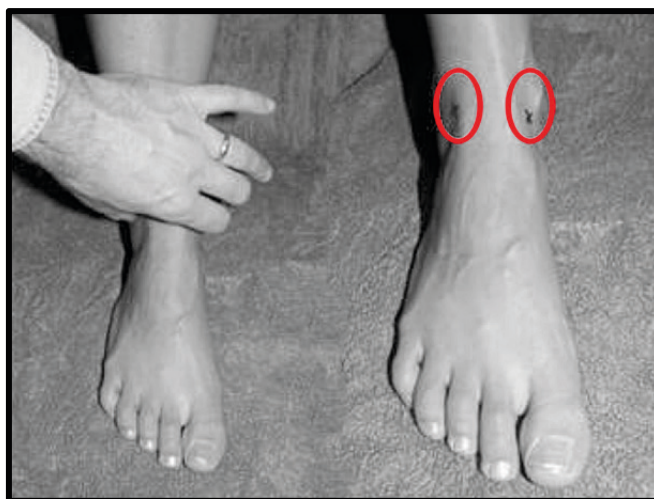


Ilustración 25 Representación gráfica de la posición de la cabeza del astrágalo, posición medial y lateral de palpación.

Palpable en lateral, no en medial	Palpable en lateral y ligeramente en medial	Palpable igual en ambos	Palpable en medial, ligeramente en lateral	Palpable en medial, no en lateral
-2	-1	0	+1	+2

Valores FPI maléolo lateral (lateral) (316).

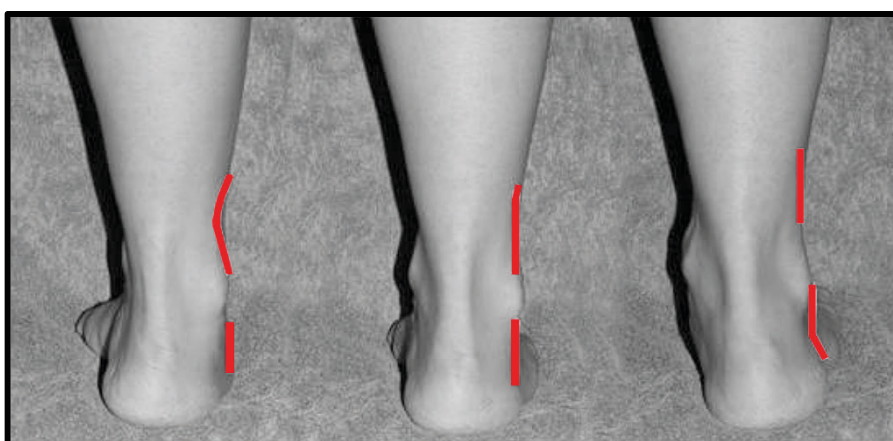


Ilustración 26 Representación gráfica de la exploración de la curva supra e inframaleolar del maléolo peroneo (lateral).

Curva inferior recta o convexa	Curva inferior cóncava, menos que la superior.	Ambas curvas iguales	Curva inferior ligeramente más cóncava que la superior	Curva inferior pronunciadamente más cóncava que la superior
-2	-1	0	+1	+2

Valores FPI retropié (316).

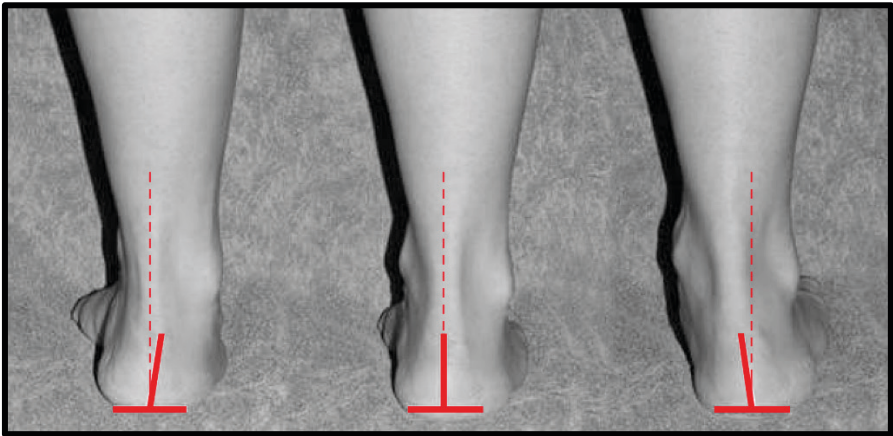


Ilustración 27 Representación gráfica de la exploración de eversión e inversion del calcáneo.

Más de 5 grados inversión (retropié varo).	Entre vertical y 5 grados inversión (retropié ligeramente varo).	Vertical.	Entre vertical y 5 grados eversión (retropié ligeramente valgo).	Más de 5 grados eversión (retropié valgo).
-2	-1	0	+1	+2

Valores FPI región astrágalo-escafoides (316).

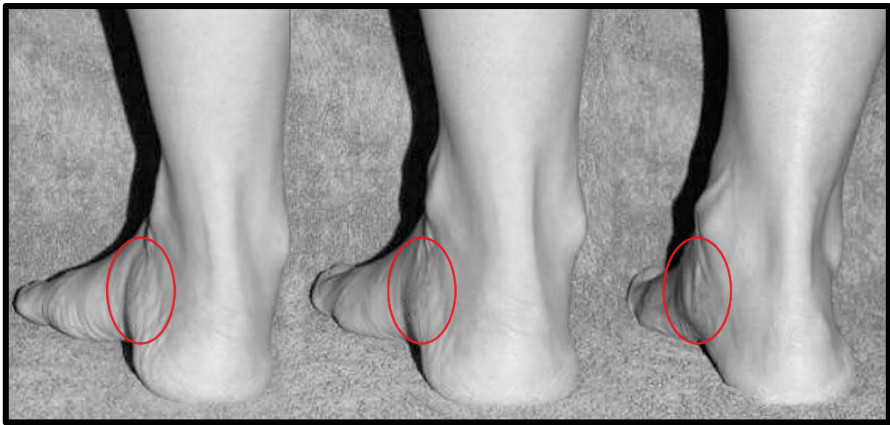


Ilustración 28 Representación gráfica de la exploración de la región articulación AAE.

Marcadamente cóncava	Ligeramente cóncava	Plana	Ligeramente convexa	Marcadamente convexa
-2	-1	0	+1	+2

Valores FPI arco longitudinal interno (316).

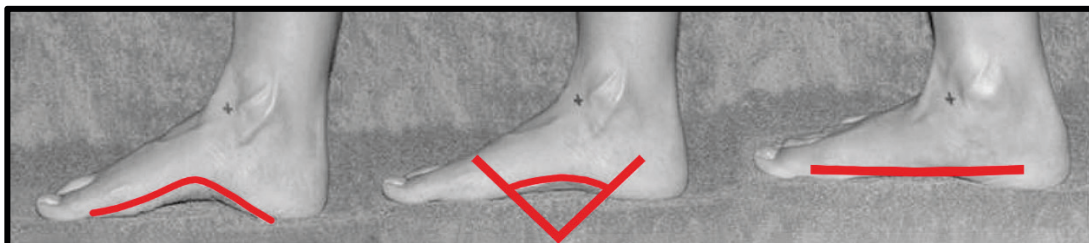


Ilustración 29 Representación gráfica de la exploración del arco longitudinal medial.

Ángulo del arco pronunciado, y mayor inclinación posterior.	Ángulo del arco ligeramente acentuado.	Ángulo curvatura homogénea.	Arco ligeramente plano en su porción medial.	Ángulo completamente plano.
-2	-1	0	+1	+2

Valores FPI abducción aducción de antepié (316).

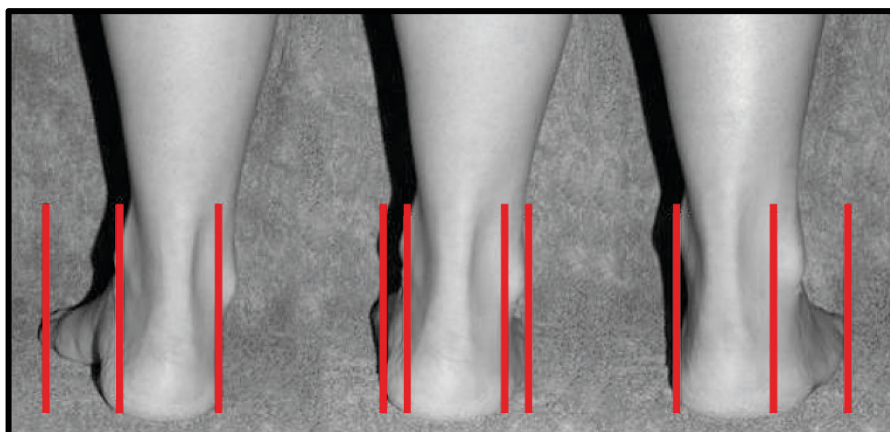


Ilustración 30 Representación gráfica de la exploración de la desviación en abducción y aducción de antepié.

Dedos laterales no son visibles y los mediales sí.	Dedos mediales más visibles que los laterales.	Se aprecian igual medial y lateralmente.	Dedos laterales más visibles que medial.	Dedos mediales no son visibles y los laterales sí.
-2	-1	0	+1	+2

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados obtenidos se informan como medias y desviaciones estándar (media $\pm$ DE). La no normalidad de las distribuciones se confirmó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y para el cálculo de la confiabilidad intraevaluado de las mediciones de la herramienta se utilizó un modelo de coeficiente de correlación interclase (ICC) de consistencia mixta de 2 vías. El análisis bivariado se realizó utilizando las pruebas no paramétricas t de Student y Mann-Whitney U. Finalmente, se obtuvo un modelo de regresión lineal multivariante para evaluar los predictores de la medida de la calidad de vida mediante SF12 en los componentes de salud física y mental. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS v.24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

Capítulo V

RESULTADOS

5. RESULTADOS

En total se analizaron 293 sujetos, con 229 pacientes en el grupo de AR y 64 en el grupo de control. En el grupo AR, 173 pacientes eran mujeres (75.5%) y 56 eran hombres (24.5%), al igual que 50 del grupo de control eran mujeres (78%) y 14 eran hombres (22%).

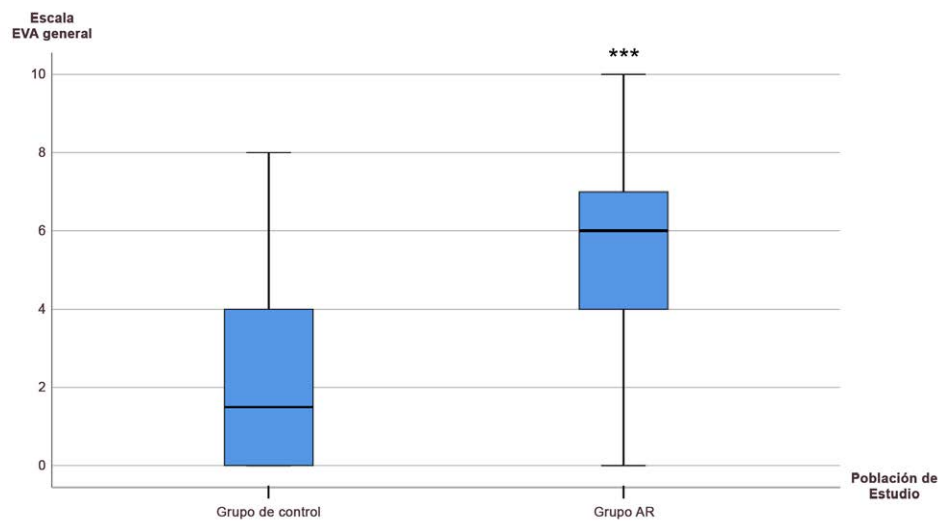
La edad media de los pacientes con AR fue de 52.97 años (DE: 13.60); en el grupo de control, fue de 58.39 años (DE: 12.73). Se registraron los siguientes valores medios para altura: 163,91 cm (DE: 7,74) y peso: 68,52 kg (DE: 12,12), respectivamente, para el grupo de AR, y 162,49 cm (DE: 11,01) y 71,28 kg (DE: 14,65), respectivamente, para el grupo de control.

Tabla 21 Características de la muestra de estudio con respecto a la muestra de control según todos los elementos medidos en el estudio.									
	Muestra de estudio AR (n=229)				Muestra de control (n=64)				
Variables	Media	DE	IC		Media	DE	IC		Valor <i>p</i>
Edad (años)	52,97	13,60	49,57	56,37	58,39	12,73	56,73	60,05	0,00
Altura (cm)	163,91	7,74	161,97	165,84	162,49	11,01	161,06	163,93	0,49
Peso (kg)	68,52	12,12	65,49	71,54	71,28	14,65	69,37	73,19	0,19
EVA gen. (0-10)	5,45	2,51	5,12	5,77	2,19	2,45	1,58	2,80	0,00
EVA manos (0-10)	5,51	2,83	5,14	5,88	1,75	1,13	2,37	2,46	0,00
EVA pies (0-10)	5,27	4,87	5,67	3,08	2,56	2,94	1,83	3,30	0,00
MFPDI	19,42	10,74	18,03	20,82	7,17	8,80	4,97	9,37	0,00
FFI total	42,40	26,41	38,96	45,84	12,83	17,29	8,51	17,15	0,00
FFI dolor	43,14	24,62	39,93	46,35	16,50	20,43	11,40	21,60	0,00
FFI discapacidad	43,36	28,82	39,60	47,11	11,53	19,50	6,66	16,40	0,00
FFI act. física	11,01	12,41	9,40	12,63	1,48	3,64	0,58	2,39	0,00
Longitud del pie	245,44	14,34	241,86	249,02	243,36	15,64	241,32	245,39	0,27
Longitud 1ªAMTF	181,83	11,49	180,33	183,32	181,48	14,29	177,92	185,05	0,54
Altura máxima ALI	57,15	8,30	55,07	59,22	53,66	7,36	52,70	54,62	0,01
Ancho mediopié	75,88	7,08	74,11	77,65	55,59	7,15	54,65	56,52	0,03
Ancho antepié	91,43	6,59	90,57	92,28	90,83	5,70	89,40	92,25	0,54
Ancho retropié	65,90	4,85	64,69	67,11	481,17	5899,44	-286,99	1249,33	0,13
FPI	4,00	5,16	3,32	4,67	4,66	3,64	3,75	5,57	0,47
1. DE: desviación estándar. 2. IC: intervalo confianza.									

5.1. ESCALA PARA MEDIR DOLOR, DISCAPACIDAD Y ACTIVIDAD FÍSICA ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

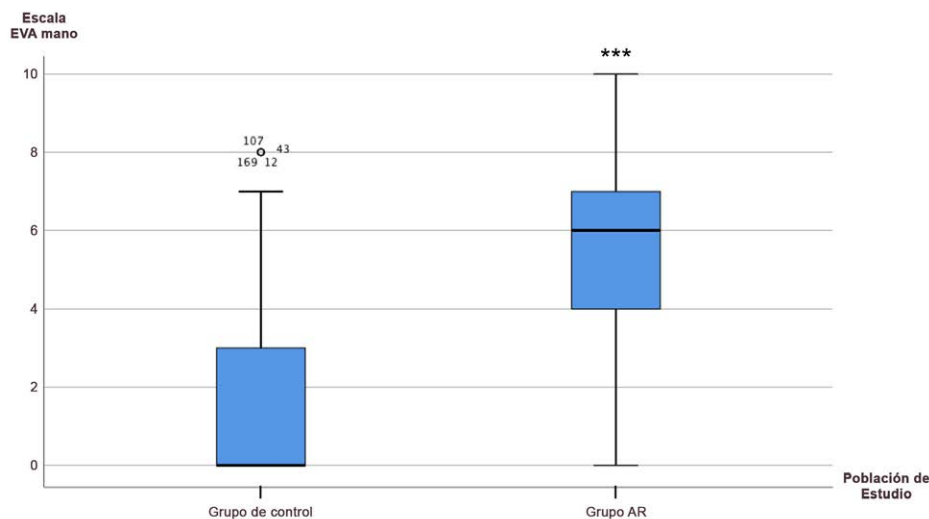
Los instrumentos utilizados para medir el dolor (Escala EVA y MFPDI), la discapacidad y la funcionalidad (FFI), revelaron diferencias significativas entre los grupos ($p<0.001$) (ver tabla 21).

5.1.1. GRÁFICA 1.



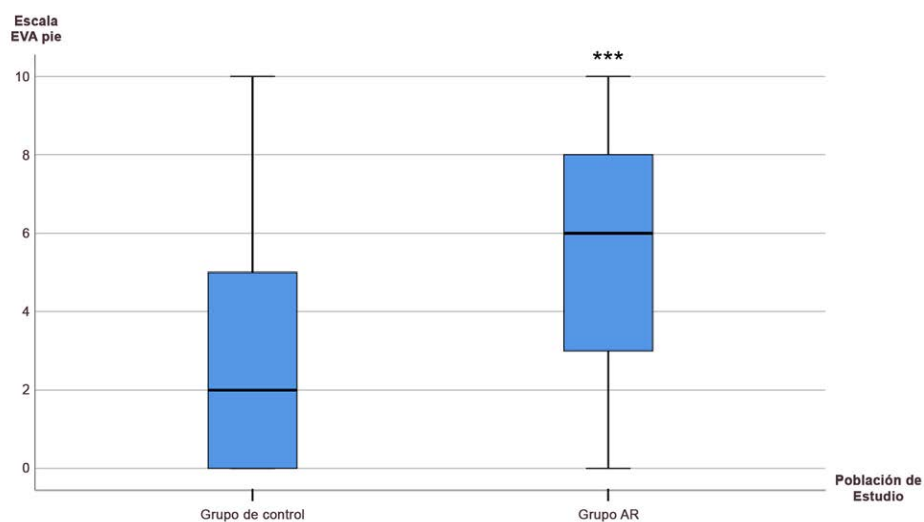
Estos resultados muestran diferencias estadísticas significativas entre el grupo de pacientes con AR con respecto al grupo de control, siguiendo el criterio de evaluación de la escala EVA a nivel general (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$).

5.1.2. GRÁFICA 2.



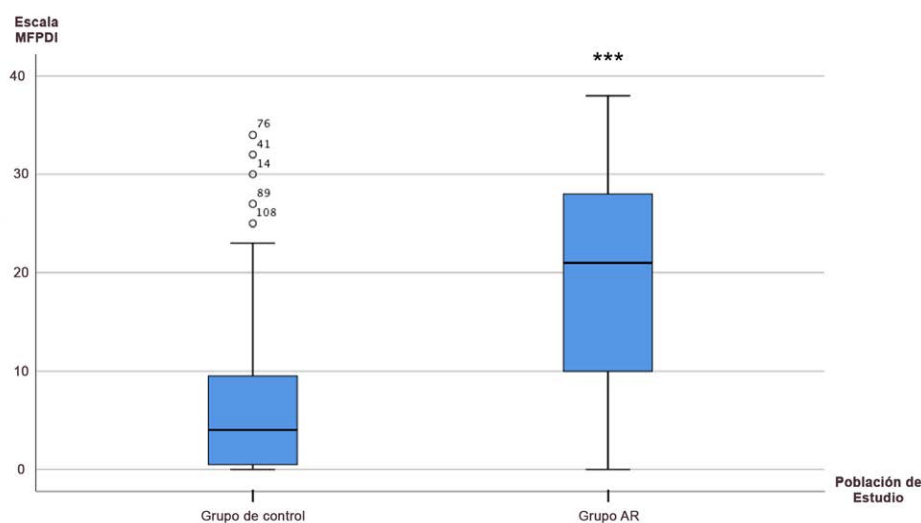
En esta gráfica se muestra la diferencia significativa entre los dos grupos de estudio con respecto a la escala EVA en mano (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.3. GRÁFICA 3.



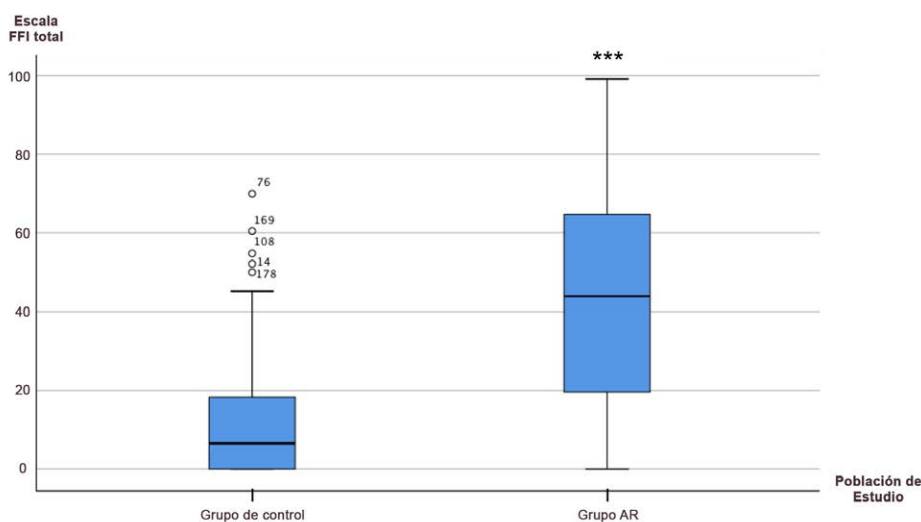
En esta gráfica se muestra la diferencia significativa entre los dos grupos de estudio con respecto a la escala EVA en pie (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.4. GRÁFICA 4.



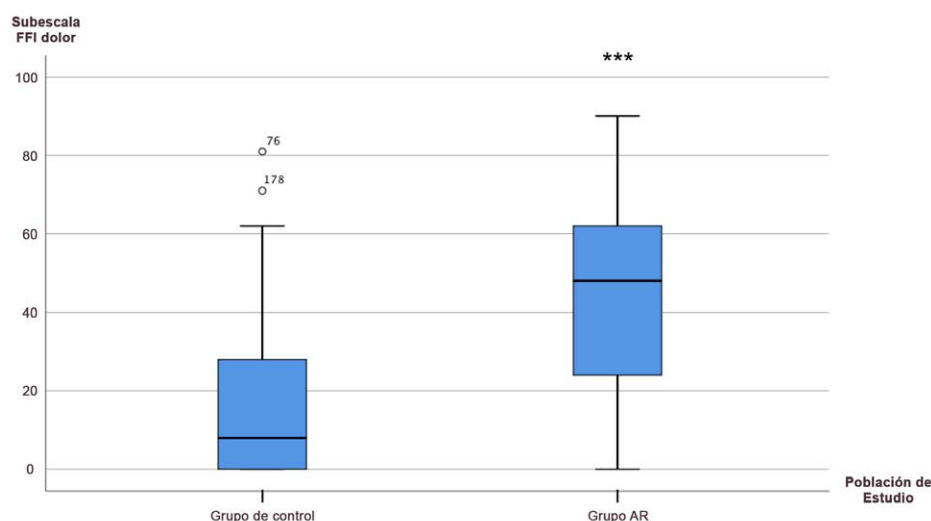
Los resultados obtenidos para el método de evaluación MFPDI son significativos al comparar el grupo de estudio de pacientes con AR con el grupo de control (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.5. GRÁFICA 5.



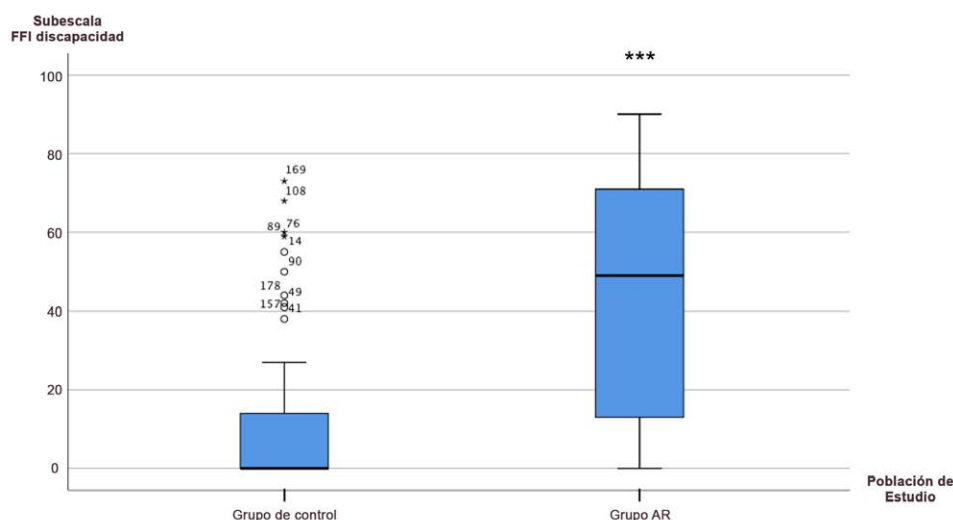
Esta gráfica muestra una diferencia muy significativa entre el grupo de control y el grupo AR, cuando analizamos el FFI total, podemos observar que aunque la dispersión dentro del grupo de AR es mayor existe una diferencia muy significativa con respecto al grupo de control exceptuando algún caso aislado (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.6. GRÁFICA 6.



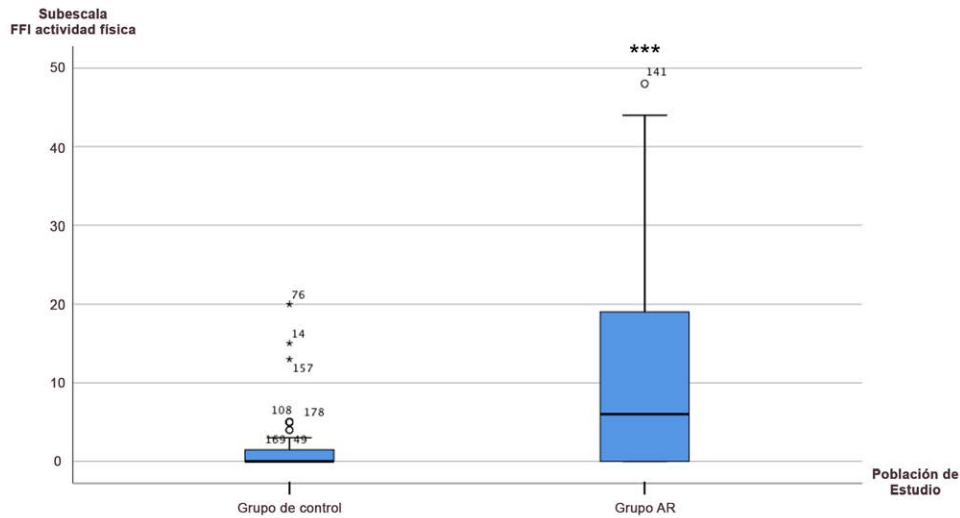
Se ha analizado la subescala FFI dolor y se aprecia que es tan significativa como el FFI total y los otros métodos con los que se ha evaluado el dolor (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.7. GRÁFICA 7.



En esta gráfica se recoge la comparación utilizando la subescala FFI discapacidad y se aprecia que es tan significativa como el FFI total. Si se analiza el grupo de control, personas sanas con dolor en el pie, podemos observar que su dispersión es mínima y sus valores son muy bajos en comparación con el grupo AR donde aparece una mayor dispersión con valores mucho más elevados (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.1.8. GRÁFICA 8.

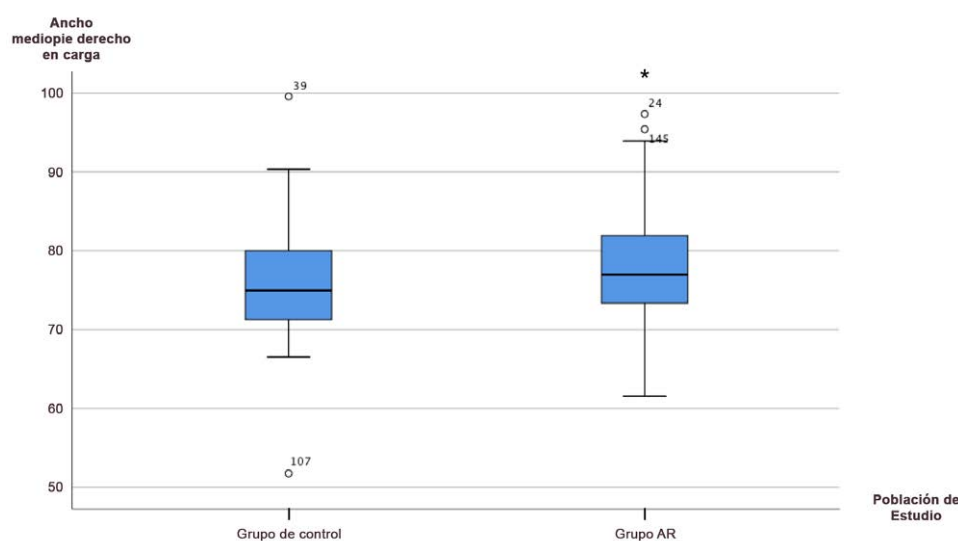


En esta gráfica se aprecia una diferencia significativa entre los grupos de estudio, podemos ver cómo el grupo de control aun teniendo dolor en el pie no limita su actividad física, a diferencia del grupo AR que presenta mayor dispersión y valores mayores ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$).

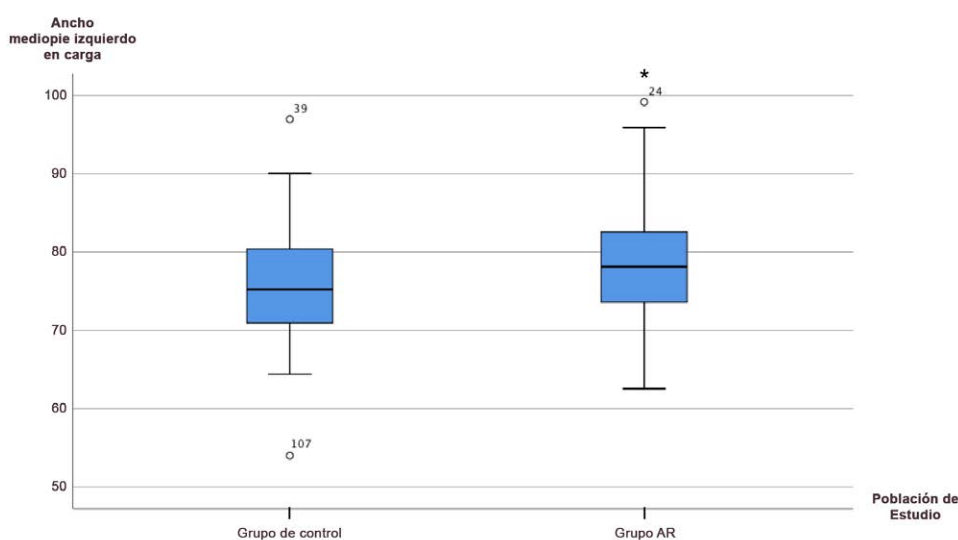
5.2. ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.

Sin embargo, entre los métodos utilizados para obtener medidas antropométricas del pie (protocolo McPoil), solo las medidas ancho de mediopié ($p=0.03$) y altura del ALI ($p=0.01$) tuvieron diferencias significativas. El FPI y las otras mediciones antropométricas no tuvieron valores significativos ($p>0.05$) (ver tabla 21).

5.2.1. GRÁFICA 9.

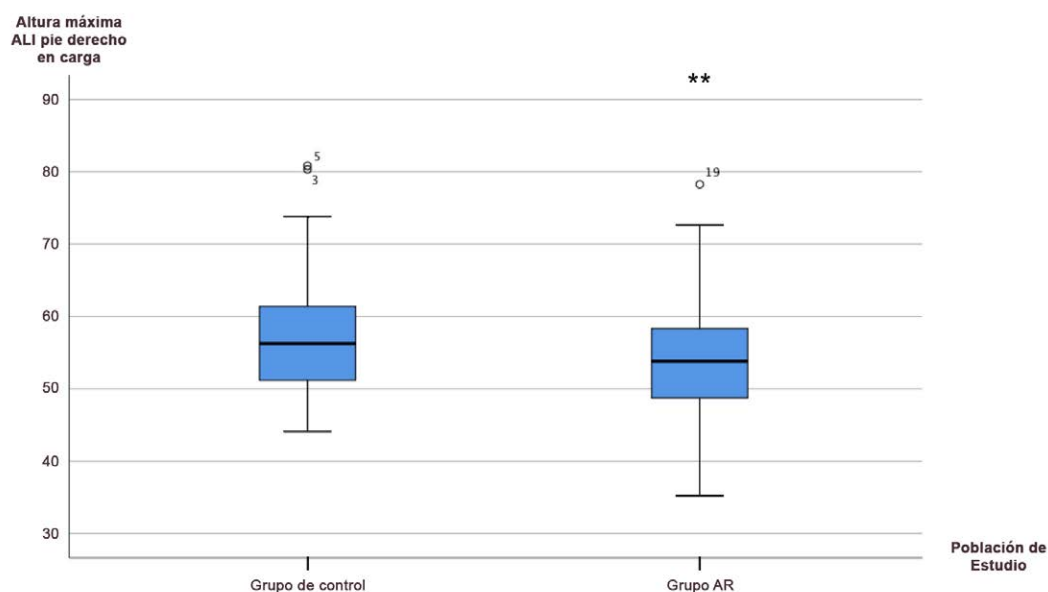


5.2.2. GRÁFICA 10.

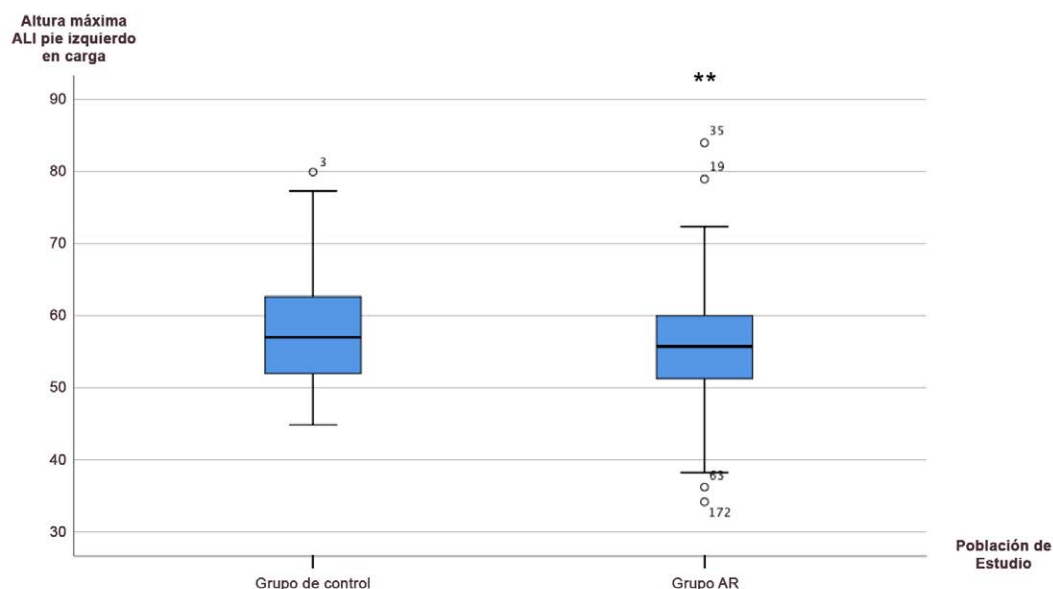


En estas dos gráficas se compara el ancho mediopié en carga de ambos pies entre el grupo de control y el grupo AR, se aprecia una diferencia de dispersión apenas significativa, siendo menor en muestra AR, pero su mediana está muy próxima entre los dos grupos de estudio ($*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$).

5.2.3. GRÁFICA 11.

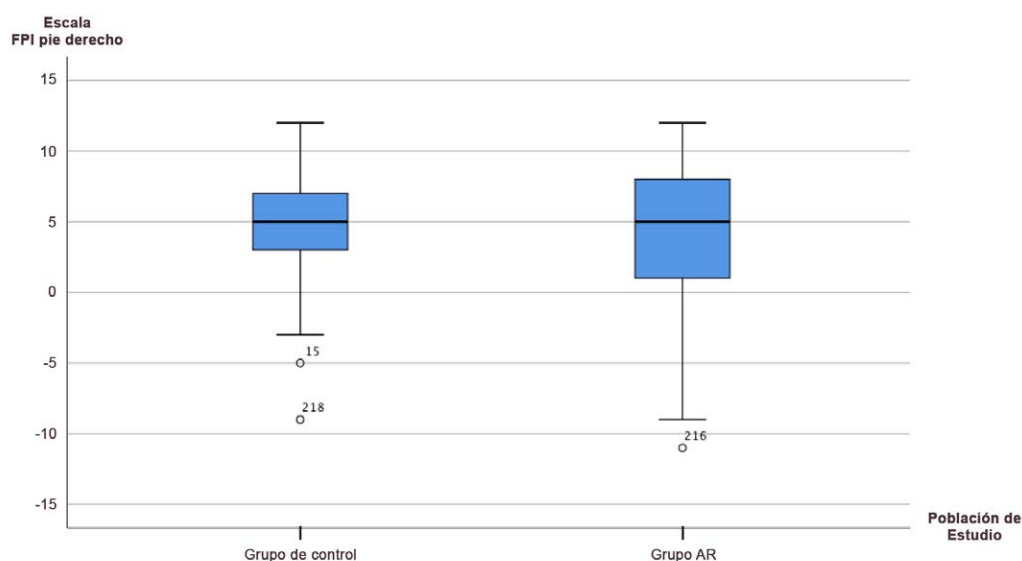


5.2.4. GRÁFICA 12.

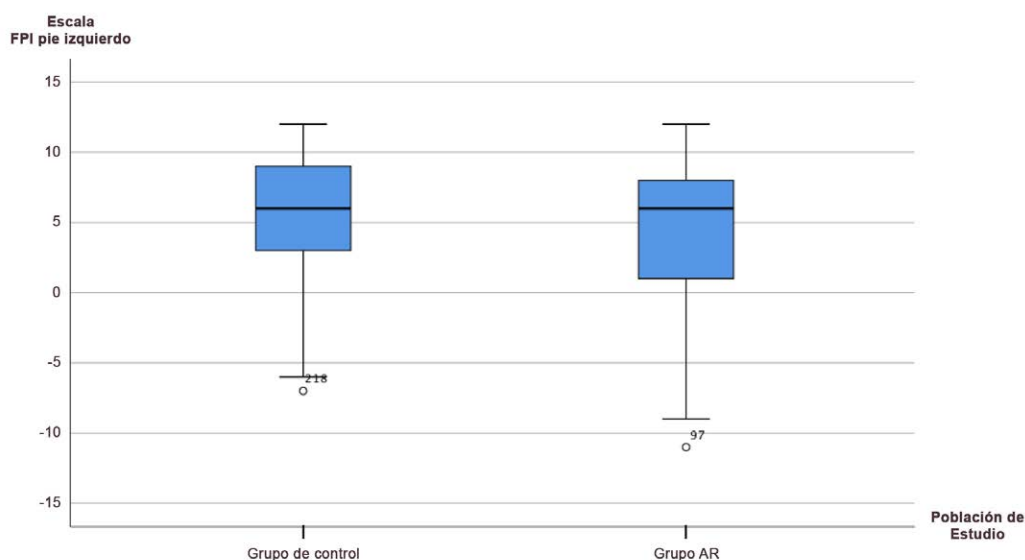


En estas dos gráficas se compara la altura máxima del ALI en carga de ambos pies entre el grupo de control y el grupo AR, se aprecia una diferencia de dispersión leve, siendo menor en muestra AR, pero su mediana está muy próxima entre los dos grupos de estudio ($p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$).

5.2.5. GRÁFICA 13.



5.2.6. GRÁFICA 14.



Las gráficas 13 y 14 no son significativas porque al comparar el FPI total de ambos pies se aprecia que no existe diferencia entre los dos grupos de estudio.

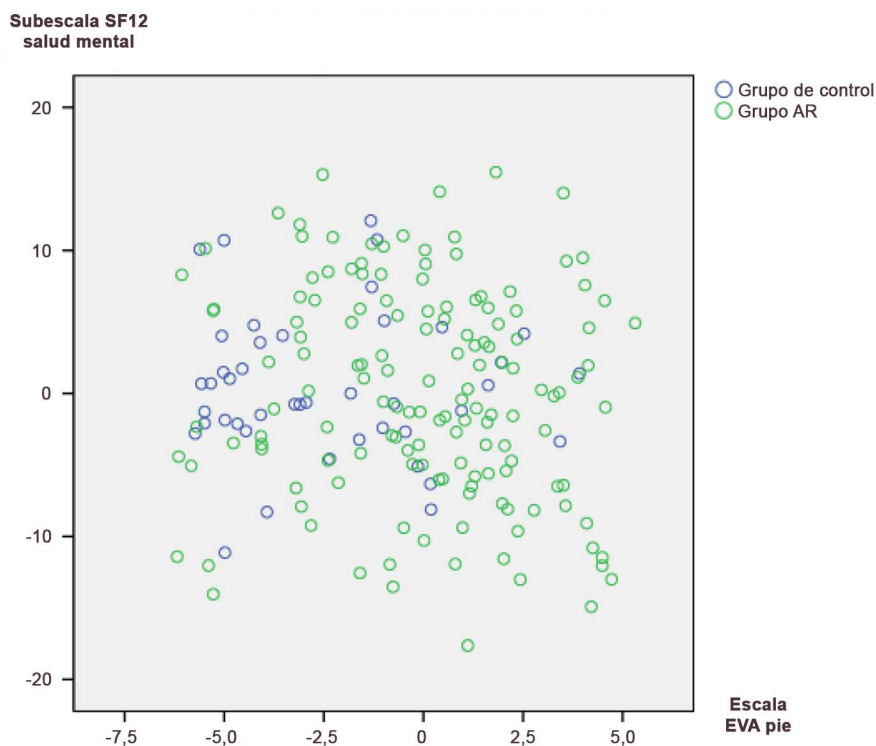
Pero clínicamente sí tiene significado de interés, como se ha visto, la deformación tipo definida para el pie reumático era un pie plano valgo con HAV y dedos en garra, aunque estos dos últimos parámetros no son apreciables en la gráfica, sí podemos ver que ambos grupos de estudio se encuentran entre un pie neutro y un pie pronador (con una mediana de 6 aproximadamente) en su mayoría, por lo tanto el ser ambas muestras iguales y no significativas estadísticamente, hace plantearse si realmente es una deformidad típica de la enfermedad (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.3. ANÁLISIS CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON AR.

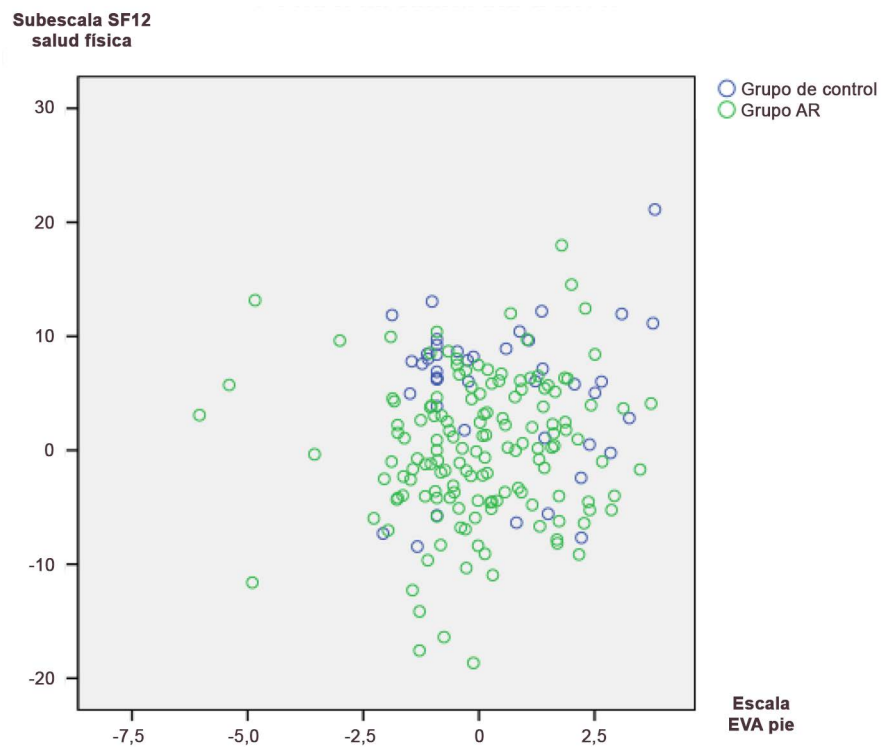
Por lo que respecta al cuestionario de calidad de vida SF12, existieron diferencias significativas en ambos componentes para el componente físico ($p<0.001$) y para el componente mental ($p<0.027$) (ver tabla 22).

Tabla 22 Características de la muestra de estudio con respecto a la muestra de control según el cuestionario SF12.							
	Muestra de estudio AR (n=229)			Muestra de control (n=64)			
Variables	Media	DE ³	Media de error estándar	Media	DE	Media de error estándar	Valor p
Componente de salud física ¹	37.1	7.9	0.66	44.9	7.57	1.15	<0.001
Componente salud mental ²	32.5	7.7	0.63	35.3	4.89	0.75	<0.027
¹ . Componente de salud física referente de la población española. ² . Componente de salud mental referente de la población española. ³ . DE: desviación estándar:							

5.3.1. GRÁFICA 15.

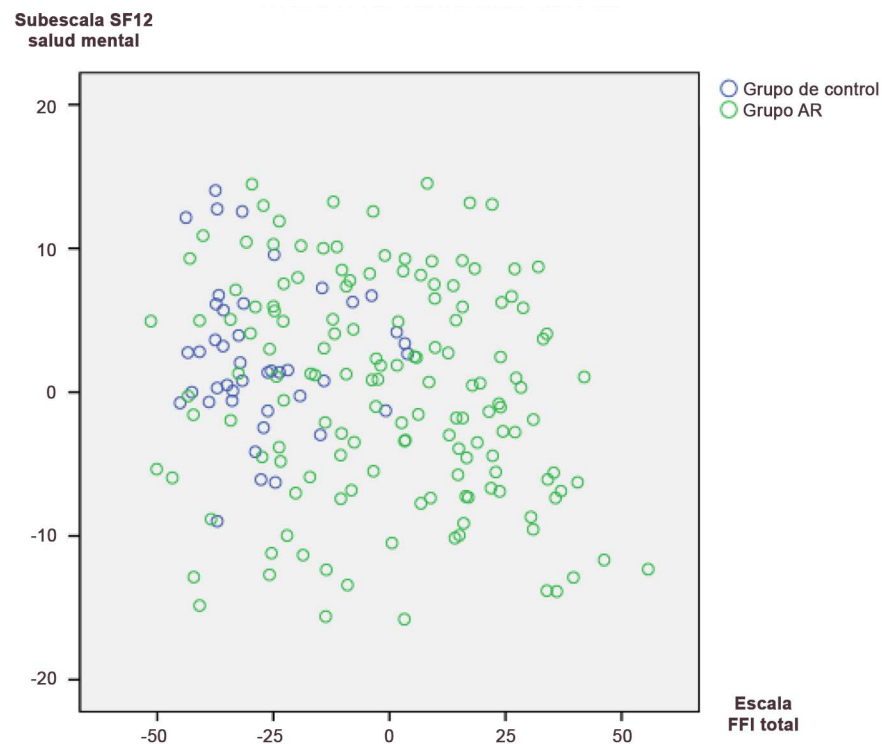


5.3.2. GRÁFICA 16.

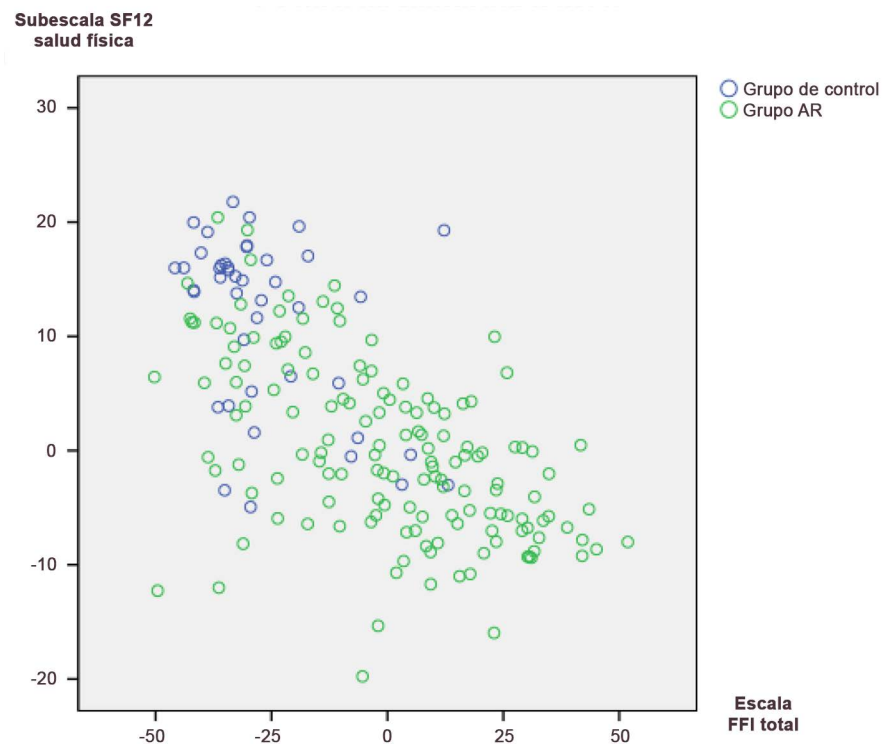


En estas gráficas de regresión lineal según el modelo matemático variable dependiente en el que se explica la tendencia del conjunto de datos se aprecia una dispersión heterogénea no significativa en ambos grupos de estudio cuando cruzamos las subescalas de SF12 de salud mental y física y la escala EVA a nivel del pie. Se puede llegar a la conclusión que el dolor en el pie tanto en pacientes con la enfermedad como en pacientes sanos no es indicador predictivo de la percepción de salud.

5.3.3. GRÁFICA 17.



5.3.4. GRÁFICA 18.



En estas gráficas de regresión lineal según el modelo matemático variable dependiente en el que se explica la tendencia del conjunto de datos se aprecia una dispersión heterogénea no significativa en ambos grupos de estudio cuando cruzamos las subescalas de SF12 de salud mental y física y el FFI total. Se puede llegar a la conclusión que el FFI no es predictivo en la percepción de salud en las subescalas de salud mental y física SF12.

5.4. MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE CON RESPECTO AL COMPONENTE SF12 FÍSICO.

Después de utilizar todos los datos obtenidos con el componente SF12 físico en el estudio, el mejor modelo tuvo un ajuste de R^2 : 48.8%. No hubo colinealidad en el modelo (VIF máximo 1.39 y tolerancia mínima de 0.72) y los residuos eran independientes (Durbin-Watson 1-95), con los parámetros edad, genero, VAS general y el componente de tener AR (ver tabla 23).

Tabla 23 Modelo de regresión multivariante para la percepción de la salud física (SF12).						
					IC 95%	
Variables	B	ES	β	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	-0.082	0.039	-0.113	0.038	-0.159	-0.005
Género	-0.603	1.169	0.028	0.607	-2.908	1.703
EVA general	-1.609	0.211	-0.474	<0.001	-2.024	-1.193
AR	-6.461	1.313	-0.292	<0.001	-9.111	-3.811

Capítulo VI

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

Con frecuencia los pacientes con AR que participaron en el estudio hacían referencia al pie con frases que fui anotando: “nunca me habían explorado los pies”; “el dolor en el pie me impide tener una vida normal”; “con los pies así no puedo hacer nada”; “me han recetado plantillas y no me han servido para nada”; “no encuentro calzado con el que este cómodo”; “gracias por lo que estáis haciendo, espero que descubráis algo que sirva para los que en un futuro tengan mi mismo problema”; “con la cirugía me han arreglado un poco el pie pero me sigue doliendo”; “mi podólogo no sabe ya qué hacer con mis pies”; “no puedo ni salir a la calle”; “tengo miedo al caminar por la calle de encontrarme un escalón o bordillo, no puedo ni subirlos ni bajarlos”...

Estos comentarios recopilados durante la fase de captación hicieron que me surgieran dudas de por qué clínicamente se consideraban estables, pero cuando se les interrogaba en relación a sus pies, en su mayoría hacían referencias negativas. Ahora me queda más claro el motivo, los pies son la estructura anatómica olvidada con un gran impacto en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes.

Fue en 1956 Vainio *et al.* con un estudio de prevalencia con una n=1000 pacientes con artritis reumatoide, indicando una incidencia de afectación al pie en aproximadamente un 90% y durante estos últimos 64 años se han realizado varios estudios similares, en los que se refuerza lo descrito por él.

Analizando los datos que se han recogido (ver tabla 17) de diferentes artículos de prevalencia de afectación en el pie de pacientes con AR, observamos que con los años los avances en el conocimiento de la enfermedad y los cambios en las estrategias terapéuticas, la prevalencia en el pie sigue siendo alarmante. El pie tiene muy poco interés en la investigación biomédica en relación con las grandes líneas farmacológicas e inmunológicas que hay hoy en día en reumatología.

Actualmente encontramos que en la práctica asistencial se tiende a omitir el examen de pies y tobillos de los pacientes, Souza *et al.* informó en su estudio que el 54% de los facultativos no examinan los pies de forma rutinaria al no ser utilizado en el recuento articular (DAS28, TJC28 y SJC28) ni al tener interés en los métodos validados y utilizados para cuantificar radiológicamente el deterioro articular. Yano *et al.* refiere que es más rápido realizar un examen de mano que el de pie y tobillo en la consulta rutinaria y era de preferencia para los profesionales por la limitación de tiempo. En su estudio Otter *et al.* recoge que en los encuestados la referencia más reciente de exploración del pie era de hace 16,5 meses y de la mano solo 6,2 meses. Con esto quiero hacer hincapié que los métodos validados y útiles para la práctica clínica en general obvian una estructura fundamental que su deterioro repercutirá en la calidad de vida y discapacidad del paciente (215,220,319).

La afectación del pie todavía se subestima en AR teniendo un interés clínico limitado. Evaluar el impacto de la AR en las diferentes zonas afectadas en el pie no se realiza habitualmente por el tiempo que requiere, excepto si precisa cirugía para lo que se utilizan métodos radiológicos, pero desde el diagnóstico a la cirugía hay tiempo suficiente para evaluar con mayor detalle y buscar tratamientos ortopodológicos que puedan mejorar la calidad de vida del paciente.

No hay estudios con resultados de interés, hasta donde sabemos, en relación al impacto en el pie relacionado con los nuevos tratamientos biológicos, algún estudio hace referencia a pa-

cientes con DMARD, sin especificar tratamiento, tiempo de evolución ni buscan relación con las variables de estudio por ejemplo, Dubbeldam *et al.*, Turner *et al.* en un estudio hacen alusión a buscar tratamientos locales como inyección de corticoides. En otro estudio Turner *et al.* identifica en las características de la muestra de estudio, los pacientes que tienen tratamiento pero no especifica cuál, tiempo, nivel de actividad y en sus resultados no los separa en grupos diferentes. Schmiegell *et al.* recomienda aprovechar el periodo “ventana de oportunidad” para iniciar tratamientos ortopodológicos, y hace alusión que los cambios de tratamiento farmacológico se hacen en base a métodos de evaluación que obvian el pie (DAS28) (242,255,263,320).

Las guías de práctica clínica tienen su importancia para el tratamiento habitual y los cambios de protocolo asistencial, es en ellas donde se recogen las recomendaciones basadas en la evidencia científica actualizada. En una revisión realizada en 2016 por Hennessy *et al.* buscaban las recomendaciones que había en ellas con respecto al cuidado y recomendaciones de pie y tobillo, de las 24 que cumplieron los criterios de búsqueda, 5 tenían pautas recogidas en referencia al cuidado del pie y tobillo, 12 solo recogían recomendaciones, y las restantes no hacían referencia (321).

Por curiosidad realicé una revisión en la última guía de práctica clínica española “Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide” y encontré:

- La palabra “podólogo” solo una vez en el contexto de terapia ocupacional y facultativo rehabilitador indicando el tratamiento y el podólogo siendo útil en metatarsalgias y otras patologías del pie.
- El término “pie” aparece en 4 ocasiones, en una sola ocasión haciendo alusión al podólogo en el contexto referenciado anteriormente y en el resto aparecen en términos de cirugía traumatológica osteoarticular. En plural aparece en 13 ocasiones y en su mayoría es en referencia a pruebas radiológicas.

La podología es una ciencia relativamente reciente y ha de consolidarse en todas las áreas médicas que tengan repercusión clínica en miembro inferior además de que las enfermedades reumáticas tienen gran impacto en el pie y es uno de los campos donde debemos reclamar nuestra participación, demostrar que podemos aportar y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

6.1. REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.

El propósito de este proyecto de investigación era determinar y analizar los posibles predictores de calidad de vida (analizada con SF12) en pacientes con AR y vincularlos a la deformación que se produce en el pie.

En la AR no solo es importante por la deformación anatómica, analizando su sintomatología y las variables más frecuentes utilizadas en diferentes estudios y a nivel clínico, se introdujeron métodos de evaluación propios del pie que contemplaran la discapacidad, funcionalidad y dolor, la actividad de la enfermedad se desestimó por no encontrar método podológico o general que incluyera el pie.

Para el dolor seleccionamos la escala EVA, que comparamos a tres niveles (general, manos y pies), y MFPDI para aumentar la sensibilidad de la medición del dolor en el pie.

Para la discapacidad el FFI y se añadió al estudio como variable porque permite desglosar los datos en sus subescalas y nos proporcionaba también información del dolor y actividad física.

Por último y aprovechando el estudio, se introdujo la escala LFIS para validarla al español y disponer de una escala propia de la enfermedad para futuros estudios.

Con este amplio abanico de variables se disponía de multitud de posibles predictores que nos proporcionarían información vinculada al pie y tras su análisis poder deducir si eran significativos o no.

Los resultados obtenidos demuestran que los pacientes con AR mayores de 18 años tienen una pérdida en la calidad de vida muy significativa, es decir, una mayor alteración en su patrón de salud que los pacientes de la muestra de control que presentaban dolor en los pies pero sin padecer la enfermedad ($p < 0,001$). También es muy significativo que presentan un nivel de dolor en todas las medidas obtenidas a diferencia de la muestra de control ($p < 0.001$).

Estos resultados tan significativos no son vinculantes a los parámetros clínicos característico de la enfermedad en el pie, las deformaciones típicas de la AR que se han expuesto anteriormente, tanto en antepié (diferentes deformaciones del *hallux* y radios menores), mediopié (aplanamiento del ALI) y retropié (desviación en valgo). Normalmente se asocia el agravamiento de la sintomatología con aumento de dolor, discapacidad, pérdida de funcionalidad y calidad de vida, con la progresión degenerativa de la enfermedad, pero este concepto tan arraigado en la enfermedad a nivel del pie no se verifica con los resultados obtenidos en el estudio (322).

Nuestros resultados están en línea con los reportados por Steward *et al.*, según los cuales los pacientes con AR experimentaron un dolor significativamente mayor en la parte delantera del pie, donde inicialmente se localiza la mayor cantidad de deformidades. Sin embargo, el análisis de las presiones plantares mostró que este dolor localizado no se correlacionó con la presión plantar máxima, que se recibió en el retropié (323).

Los cambios morfoestructurales que se producen en el pie, no solo se pueden analizar desde el punto de vista de deterioro de capacidad física, sino que además estas alteraciones podrían suponer una pérdida de salud a nivel emocional. En los resultados, podemos apreciar que ni el nivel de salud física ni el emocional, analizado con SF12 tienen una relación directa con la deformación en el pie. Puede ser que el simple hecho de ver limitada su capacidad física y la imposibi-

lidad de realizar sus actividades diarias o un trastorno de la imagen corporal sea suficiente para descompensar su calidad de vida y no sea vinculante a los métodos que se han seleccionado para cuantificar la deformidad.

Con la edad avanzada, aumentan las deformidades musculoesqueléticas y en particular las alteraciones estructurales en el pie, a medida que se daña un mayor número de estructuras. Estas alteraciones también pueden ser causadas por un aumento de la neuropatía en el miembro inferior, lo que a su vez aumentaría el dolor y reduciría la funcionalidad empeorando y disminuyendo la calidad de vida percibida.

6.2. ANTROPOMETRÍA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PIE.

Para ello buscamos variables que nos permitieran cuantificar la deformación que se produce en el pie, se seleccionaron variables antropométricas (McPoil, clasificación Nijmegen, MHAV, Navicular Drop y FPI), la selección se basó en las referencias bibliográficas escritas que describen la deformación del pie asociada a la enfermedad como un pie plano valgo con *hallux abductus valgus* dedos menores en garra con desviación lateral.

Aun haciendo referencia a diferentes deformaciones estructurales en el pie, en los estudios no hacen referencia al método cuantitativo empleado para demostrar ese cambio estructural. Para evitar ese sesgo añadimos al estudio métodos validados en el pie a nivel general, excepto la clasificación Nijmegen, para ver qué diferencias morfológicas podríamos encontrar entre el grupo de estudio AR y el grupo de control sano con dolor en el pie.

En el primer análisis estadístico comparativo entre ambos grupos no se apreció gran diferencia entre los distintos grupos como podemos apreciar en los resultados, aunque solo se han introducido gráficas de FPI y algunas medidas del protocolo McPoil.

Se ha de tener en cuenta que ha sido un estudio transversal con una sola medición, lo cual limita sacar conclusiones si la enfermedad estudiada provoca cambios a la altura del arco interno, longitud del pie y AMTF, ancho antepié, mediopié y retropié, ya que no tenemos medidas de referencia de los mismos pacientes para comparar.

El no disponer de referencias bibliográficas en AR ni estudios similares limita nuestra interpretación, pero como veremos en prospección hemos iniciado un estudio estadístico más complejo multivariante, con la pretensión de encontrar patrones morfológicos del pie asociables a la deformación característica del pie en AR.

Otra limitación es el método utilizado en los estudios propios del pie en AR y es convertirlos en entidad única y no compararlos en la misma persona, es decir, en el estudio realizado se ha considerado a la persona como una sola entidad y después se ha separado y comparado las variables antropométricas entre pie izquierdo y derecho. En todos los estudios revisados la muestra de estudio son el total de pies pero nunca comparan entre los de la misma persona para apreciar si existe simetría o asimetría entre ellos.

Al no ser métodos de evaluación específicos para el pie en pacientes con la enfermedad de estudio nos permite comparar los dos grupos de estudio pero quizás esa limitación de precisión y especificidad sea la que asemeje más entre si los datos obtenidos, es importante encontrar variables específicas en el pie reumático que aporten diferenciación entre las muestras de estudio.

Como se ha visto en la tabla 17, la mayoría de prevalencias se realiza por estudio observacional, no aportan medidas cuantitativas para parámetros como HAV, altura del ALI, valgo de retropié, dedos en garra. Con los datos que disponemos se podrá hacer un análisis minucioso de las diferentes deformaciones que se asocian al pie.

6.3. ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFORMIDAD Y LAS ARTICULACIONES AFECTADAS EN EL PIE.

La clínica en el pie es muy frecuente, ya se ha visto que el 90% de los pacientes tendrán sintomatología a lo largo de la evolución de la enfermedad y es una de las primeras regiones afectadas, hasta un 20% debuta con clínica en los pies, estos resultados han sido referenciados en diferentes estudios, en los últimos años Otter *et al.*, Broman *et al.*, Stolt M. *et al.*, Yano *et al.* y Sung W.L. *et al.* lo confirman (200,215,217,220,222).

El pie es una estructura anatómica compleja del aparato locomotor, compuesto por huesos con diferentes funciones y están unidos por articulaciones sinoviales de diferentes tipos, estas son por sus características el tipo de articulaciones que se verán afectadas en primer lugar como se ha referido anteriormente.

Con la información obtenida de la revisión bibliográfica se puede apreciar que no a todas las articulaciones del pie se les ha dado la misma importancia o se han incluido en mayor número de investigaciones. Las principales y más referenciadas son: las articulaciones metatarsófalangicas, subastragalina, astragaloescafoidea, y tibioperonea-astragalina. Y a la vez son las que directamente se ven implicadas en la deformación tipo más referenciada y aceptada del pie.

Estas articulaciones tienen mayor movilidad y cabe la posibilidad que esta característica sea la que favorece que se desvíen en su mismo plano de movimiento (flexión dorsal AMTF) o incluso en plano diferente a su movimiento habitual (abducción AMTF) por la influencia de estructuras asociadas como pueden ser flexores y extensores.

El impacto que tendrán en el pie las alteraciones morfoestructural y funcional son muy importante, provocando: reducción de flexión dorsal y plantar de ATPA, aumento de valgo de retropié, deformación del *hallux*, dedos en garra y desviación de dedos menores. Y estas a su vez influyen en la biomecánica en la marcha disminuyendo la velocidad, aumentando la inestabilidad, y dificultando la adaptación al terreno (231,320).

El resto de articulaciones, calcaneocuboidea, cuneocuboideas, escafocuboidea, escafocuneales, intercuneales, cuneometatarsales, cuboides-metatarsianos, intermetatarsales, interfalangicas (proximales, mediales y distales), no se ha estudiado el impacto y la repercusión en el pie, a nivel de alteración articular, dolor y funcionalidad.

Exceptuando las interfalangicas, todas pertenecen a mediopié y proporcionan estabilidad, permitiendo la transmisión del paso desde retropié a antepié. Estas articulaciones presentan poca movilidad en un solo plano, exceptuando calcaneocuboidea.

Si se analizan los métodos de evaluación radiológicos más utilizados por el control y la diferencia entre mano y pie, vemos que las articulaciones que se evalúan en mano tienen características similares a las que no se evalúan en pies, en concreto hablamos de las articulaciones entre los huesos propios de la muñeca, su principal función es proporcionar estabilidad y sus movimientos son limitados. Estas articulaciones no tendrán gran participación en la deformación tipo de manos más descrita y referenciada (abducción y flexión metacarpofalangica), pero tendrá gran impacto en funcionalidad y dolor en pacientes con AR (157).

Gracias a los métodos radiológicos se ha podido ver la gravedad y el impacto en estas articulaciones de la mano, pero no es así en el pie. Quizás las articulaciones del pie que no se han

tenido en cuenta, jueguen un papel importante en el impacto de la AR en él. Ahora mismo no hay evidencia de ello debido a la escasa información y el no disponer de métodos para su evaluación. Matsumoto *et al.* llegaron a la misma conclusión al aplicar los criterios del método Sharp/van der Heijde en articulaciones de mediopié (246)

A diferencia de los estudios realizados en manos analizando la deformidad y alteración de funciones, la afectación del pie no ha cobrado interés hasta los últimos años. La mayoría de los estudios analizan dolor, calidad de vida y discapacidad según el tiempo de evolución de la enfermedad, aparte de las variables nombradas se identifican otros síntomas como rigidez, hinchazón y limitación del rango de movimiento articular.

Capítulo VII
**LIMITACIONES,
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
Y PROSPECCIÓN**

7.1. LIMITACIONES.

Esta investigación, como todas, presenta ciertas limitaciones.

En primer lugar, se basa en un estudio transversal de una muestra de población heterogénea, y solo se ha realizado una recogida de datos puntual, esta característica puede haber influido en los resultados obtenidos y limitar su interpretación.

En segundo lugar, el número de sujetos en el grupo sano con dolor en el pie fue significativamente menor que el de aquellos con AR, por lo tanto, el grupo de estudio presentó una mayor presencia de alteraciones estructurales en el pie, pero estadísticamente no eran significativas en la alteración de la calidad de vida.

En tercer lugar, además de la heterogeneidad de la enfermedad, la evolución a largo plazo de la enfermedad en el grupo de estudio AR puede estar directamente relacionada con los resultados obtenidos en la percepción de su calidad de vida a nivel físico y mental.

En futuras investigaciones en este campo, además, debería haber una mayor homogeneidad en los grupos de estudio con respecto a su tamaño y composición.

El estudio también tiene fortalezas importantes. Hasta donde sabemos, este es el primer análisis transversal que se realiza incluyendo parámetros antropométricos del pie en artritis reumatoide y se realiza un análisis comparativo con respecto a la calidad de vida de los pacientes con AR.

Si bien los resultados obtenidos no muestran que los parámetros relacionados con el pie estén fuertemente asociados con la calidad de vida de estos pacientes, sí destacan la necesidad de más estudios longitudinales que aborden parámetros como la evolución de la enfermedad, el tratamiento recibido y los aspectos psicosociales.

Finalmente, se debe prestar atención a la pregunta de si son las características del pie las que determinan el dolor sufrido, o si el dolor en el pie asociado a la AR altera la funcionalidad y biomecánica del pie aumentando la discapacidad.

7.2. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Con el estudio realizado y el acuerdo entre la Universidad de Málaga, Departamento de Enfermería y Podología, y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, servicio de Reumatología, se abrió una línea de investigación de AR de interés por la colaboración multidisciplinar entre Medicina y Podología.

Esta línea de investigación fue el inicio de diferentes estudios, que se han presentado y se irán presentando a lo largo de los próximos años, en el estudio realizado analizamos un total de 229 pacientes con AR, pero hasta junio de 2020 contamos con un grupo de estudio de aproximadamente 700 pacientes diagnosticados, en seguimiento y tratados en el HUVN.

A continuación, veremos los diferentes estudios que ya han sido aprobados por el Comité Ético a través de la plataforma PEIBA y los que están en proceso de validación tanto de CEUMA como de PEIBA.

7.2.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO AUTORIZADO POR EL COMITÉ ÉTICO PEIBA DEL HUVN.

En 2019 se presentó una ampliación del proyecto de estudio PEIBA (ARC0001.) en la que se solicitaba un estudio retrospectivo de los 229 pacientes de los datos recogidos en sus historias clínicas de:

- Tratamiento actual y modificaciones realizadas en los últimos 5 años.
- Análisis radiológico del pie solicitados por reumatólogo de referencia, asociables a la enfermedad de estudio.
- Presencia serológica de marcadores propios de la AR:
 - FR
 - ACPA
- Actividad de la enfermedad en los últimos 5 años:
 - PCR
 - VSG
 - DAS28
 - SDAI
 - CDAI
- Capacidad funcional en pacientes en los últimos 5 años:
 - HAQ
- Intervenciones quirúrgicas del pie vinculadas a deformación de la enfermedad:
 - Tipo de cirugía.
 - Estructura intervenida.
 - Resultados obtenidos.
- Enfermedades concomitantes.
- Manifestaciones clínicas extraarticulares identificadas en miembro inferior y pie.

7.2.2. ESTUDIO TRATAMIENTO ORTOPODOLÓGICOS AUTORIZADO POR EL COMITÉ ÉTICO PEIBA DEL HUVN.

En el año 2019 se solicitó y se obtuvo el visto bueno del Comité Ético (PEIBA) (SPAR-01) del HUVN para realizar una colaboración en un estudio longitudinal multicentro, dirigido por el Dr. Gabriel A. Gijón Noguero y realizado por la doctoranda Laura Ramos Petersen, “Efectos de los Soportes plantares en pacientes con artritis reumatoide mediante la medición de calidad de vida y actividad física”.

En este estudio se ha ofrecido a los pacientes que colaboraron en el estudio ARC0001. y así ampliar los datos obtenidos y continuar lo ya estudiado con un tratamiento ortopodológico. Actualmente se está llevando a cabo y se estima una duración mínima de 1 años.

7.3. PUBLICACIONES EN LAS QUE SE ESTÁ TRABAJANDO.

7.3.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA ESTIMAR LA CORRELACIÓN PARAMÉTRICA ENTRE LAS VARIABLES.

Actualmente estamos trabajando en modelos factoriales estadísticamente significativos con los datos obtenidos en el estudio ARC0001., con los cuales buscamos patrones representativos y diferenciables entre la muestra de estudio y control, utilizando las variables antropométricas seleccionadas, y cruzándolos con los resultados obtenidos en los diferentes métodos de evaluación.

Esta publicación actualmente está a la espera de los resultados obtenidos del estudio retrospectivo antes referenciado, el motivo es no disponer de una variable de referencia específica de la enfermedad. Con ello aumentaríamos la correlación de los factores analizados y aumentaríamos la varianza para que tengan un mayor significado estadístico.

7.3.2. PREVALENCIA DE DIFERENTES DEFORMACIONES EN EL GRUPO DE ESTUDIO.

Con los datos obtenidos se está elaborando una nueva publicación de las diferentes alteraciones morfológicas del pie, dolor y discapacidad. Con ello se quiere mostrar no solo el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que presentan la deformación, con lo cual añadiremos un desglose de que grado de deformación se ha encontrado en el grupo AR (n=229).

7.3.3. INFLUENCIA EN EL PIE DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON AR.

Una publicación a realizar en un futuro será dividiendo la población de estudio en dos grupos diferenciados, grupo DMARDb y grupo DMARDs, buscando las diferencias significativas que pueden estar asociadas a la mejoría clínica con el tratamiento DMARDb.

7.4. PROSPECCIÓN.

El estudio realizado ha iniciado una línea de investigación multidisciplinar en la que se pretende integrar la podología en el ámbito clínico en las enfermedades reumáticas y en concreto la artritis reumatoide, para ello es importante crear nuevos métodos podológicos de evaluación más específicos de la enfermedad o incluir al pie en los métodos validados a nivel general, y no investigar la enfermedad a dos velocidades.

Ya se ha demostrado que la evolución en el conocimiento de AR a nivel clínico y farmacológico ha sido exponencial y se ha dejado de lado al pie, estos avances pueden incluirse a nivel de podología, añadiendo en sus métodos de evaluación conceptos como nivel de actividad, métodos radiológicos dando mayor visibilidad a las alteraciones morfológicas que se producen en el pie.

Creo que es el momento de demostrar que la podología puede ser importante y su aportación permita disminuir el impacto en el pie, comprender mejor cuales son los motivos, y cómo cuantificar la deformación asociada a la enfermedad y estimar la incidencia que tendrá en la calidad de vida del paciente.

Para ello hay que dar un enfoque más ambicioso y utilizar metodología estadística de análisis multivariable (regresión multivariante), y dejar atrás los modelos de regresión lineal. El motivo es muy simple, como se ha visto en enfermedades tan heterogéneas es imposible explicar la repercusión que tendrá en el pie con una variable que sea significativa, eso simplemente nos aportará un dato aislado del total. Si creamos bases de datos con múltiples variables y con métodos de regresión multivariante veremos qué significado tiene cada una en el total y comprenderemos mejor qué supone la alteración de una de las variables y qué repercusión tendrá en el resto.

Capítulo VIII

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES.

1. La deformación del pie en pacientes con artritis reumatoide no parece significativa con respecto a la muestra control, siendo estos independientes de la alteración en la calidad de vida y funcionalidad.
2. En relación a las variables medidas, no se han encontrado predicción del modelo para el componente mental (Edad, LFIS, FPI total, TTº biológico).
3. No hay predictores relevantes entre las variables analizadas en el estudio para la percepción de salud física y mental en AR.
4. Las características morfológicas o estructurales no necesariamente conducen a un aumento de dolor, discapacidad y funcionalidad del pie.
5. La posición del pie según el FPI en pacientes con AR es similar a la población de control, no siendo predictivo de deformación.
6. No hay según los métodos utilizados en el estudio parámetros antropométricos que definan o predigan una deformación característica del pie.

Capítulo IX **PUBLICACIONES**

BMJ Open Foot health and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study

Andres Reinoso-Cobo,¹ Gabriel Gijon-Nogueron ,² Rafael Caliz-Caliz,¹ Miguel Angel Ferrer-Gonzalez,¹ Maria Teresa Vallejo-Velazquez,¹ Jose Miguel Morales-Asencio,² Ana Belen Ortega-Avila³

To cite: Reinoso-Cobo A, Gijon-Nogueron G, Caliz-Caliz R, *et al.* Foot health and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;**10**:e036903. doi:10.1136/bmjopen-2020-036903

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-036903>).

Received 18 January 2020
Revised 16 April 2020
Accepted 17 April 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

²Department Nursing and Podiatry, Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain

³Department Nursing and Podiatry, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

Correspondence to
Dr Gabriel Gijon-Nogueron;
gagijon@uma.es

ABSTRACT

Objective The aim of this study is to identify foot health factors related to the quality of life in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Setting In this cross-sectional study, a total of 293 subjects were analysed, 229 of whom were in the RA group and 64 in the control group. In the RA group, 173 patients were female, and 50 in the control group.

Participants Patients with foot pain and RA (according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 rheumatoid arthritis classification criteria) and with foot pain but no RA were recruited (Granada, Spain).

Intervention Two researchers independently interviewed the patients to obtain data for the study.

Primary and secondary outcome measures Clinical data were obtained using the Short Form 12-Item questionnaire (quality of life) (primary outcome), Visual Analogue Scale for pain (VAS pain), the Manchester Foot Pain Disability Index (MFPDI) and the Foot Function Index (FFI). Anthropometric measurements were obtained using a foot measurement platform, the Foot Posture Index and the Manchester Scale of Hallux Valgus (secondary outcomes).

Results Of the 293 subjects, 76.1% were female. Significant differences were observed between the RA and the control group ($p < 0.001$) with regard to VAS pain (general, foot and hand), MFPDI and FFI. In terms of anthropometric measurements, significant differences were only recorded for midfoot and forefoot width ($p = 0.03$). For the physical health component, multivariable linear regression with the parameters age, gender, VAS pain (general) and the presence of RA presented an R^2 value of 48.8%, while for the mental health component the corresponding value was 5.6%.

Conclusion Morphological and structural characteristics of the foot are not necessarily associated with pain, disability and loss of function. The presence of RA, a higher score on VAS pain (general), female gender and older age are all associated with the physical component of the quality of life of patients with RA.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic rheumatic disease that affects 0.5%–1% of the population in Europe.¹ The most characteristic symptom is swelling, which provokes

Strengths and limitations of this study

- Foot-related parameters are strongly associated with quality of life (QoL).
- Rheumatoid arthritis, higher score on the Visual Analogue Scale for pain, female gender and age are all related to the physical component of QoL.
- Neither Foot Posture Index nor any other anthropometric measurements are related to QoL.
- QoL was analysed at a time when it might coincide with an aggravation of rheumatoid arthritis.
- A longitudinal study might provide different results.

important changes in joint structures and limits function.²

RA mainly affects the small joints of the hands and feet.³ In the foot, it provokes deformities in the forefoot and hindfoot. The most common pathologies are hallux valgus, metatarsal subluxation, and hammer or claw toes.⁴ As the disease progresses, the first metatarsophalangeal joint and pes planus may also be associated. These pathologies occur as the deterioration affects the joints and ligaments,⁵ thus limiting movement in the ankle and the foot. It also produces an unequal distribution of pressure, making it painful to remain in a standing position.⁶

RA is a systemic disease that not only presents extra-articular manifestations but also has psychological effects,⁷ in many cases provoking mental health and functional problems as a consequence of ageing,⁸ oxidative damage to DNA, and systemic inflammatory stress,⁹ thus limiting leisure and family-related activities and restricting social relationships.¹⁰ The simultaneous impact of RA and reduced quality of life imposes a major burden on patients, caregivers, the health system and the society in general.¹¹

The mental and physical components of RA can reduce adherence to treatment, leading

Capítulo X **BIBLIOGRAFÍA**

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Tratado de reumatología. Elsevier. 2018. 2288 p.
2. Pujol JCD. Reumatología Clínica. Elsevier, editor. 2010. 484 p.
3. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3 Suppl 3:131–9.
4. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topografica y funcional. 11 Edición. Elsevier-MASSON, editor. 2005. 388–409 p.
5. Eduardo Adrián P. Anatomía Clínica. 2012th ed. Panamericana EM, editor. 2012. 850–950 p.
6. Omar Felix RC, Ruddy SS. Texto de Anatomía Humana Práctica. Segunda Ed. La Paz - Bolivia; 2020. 239–254 p.
7. Lippert H. Anatomia con orientación clínica. Marbán S, editor. Madrid; 2005. 777 p.
8. J.A G-P, Hurlé JM. Anatomía Humana. Interamericana MGH, editor. 2005. 307–320 p.
9. Georg S, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2014;8(11):656–64.
10. Ralphs JR, Benjamin M. The joint capsule: structure, composition, ageing and disease. J Anat. 1994;184 (Pt 3(July 1993):503–9.
11. Otero M, Goldring MB. Review Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes. Arthritis Res Ther. 2007;13:1–13.
12. Terčič D, Božič B. The basis of the synovial fluid analysis. Clin Chem Lab Med. 2001;39(12):1221–6.
13. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and Funcional Roles of Synoviocytes in the Joint. Arch Histol Cytol. 2000;63(1):17–31.
14. Alice J, Sophia Fox M, Asheesh Bedi M, Scott A, Rodeo M. The Basic Science of Articular Cartilage : Structure, Composition, and Function. Sport Heal. 2009;1(6):461–8.
15. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. Med. 2017;12(28):1615–25.
16. Sharif K, Sharif A, Jumah F, Oskouian R, Tubbs RS. Rheumatoid Arthritis in Review: Clinical, Anatomical , Cellular and Molecular Points of View. Clin Anat. 2018;31:216–23.
17. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis. Classification criteria. Rheum Dis Clin NA. 2012;51:5–9.
18. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. In: The Lancet. Elsevier Ltd; 2016. p. 2023–38.
19. 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. 2005;7:796–806.
20. 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;6:23–36.
21. Kourilovitch M, Galarza-maldonado C, Ortiz-prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2014;48–49:26–8.
22. Grassi W, Angelis R De, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 1998;27:18–24.

23. Martins P, Eurico Fonseca J. How to investigate: Pre-clinical rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;1–13.
24. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, Fox DA. Review Cells of the synovium in rheumatoid arthritis T lymphocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:1–11.
25. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *A J Clin Med*. 2010;5(4):286–91.
26. Balsa-Criado A, Díaz del Campo Fontecha P, Álvaro-Gracia-Alvaro JM, Andreu-Sánchez JL, Blanco-Gracia FJ. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. *Reumatoide. GG de PC para el M de P con A*, editor. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER); 2019. 302 p.
27. Gerlag DM, Raza K, Baarsen LGM Van, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:638–41.
28. Raza K, Gerlag DM. Preclinical Inflammatory Rheumatic Diseases An Overview and Relevant Nomenclature. *Rheum Dis Clin NA*. 2014;40(4):569–80.
29. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356–61.
30. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus and rheumatoid arthritis : Historic and pathophysiological evolution □. *Rev Colomb Reumatol (English Ed)*. 2019;26(2):118–28.
31. Steinbrocker O, Traeger C, Batterman R. Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949;140(8):659–62.
32. Franklin EC, Holman HR, Müller-Eberhard HJ, Kukel HG. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 1957;(9):425–38.
33. Frank C, Arnett, Edworthy SM, Bloch DA, Shane DJM, Fries HF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):313–24.
34. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;6(SUPPL. 3):33–7.
35. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4:265–72.
36. 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*. 2014;73:1316–22.
37. Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Arthritis Rheum*. 2006;36(4):182–8.
38. Carmona L, Villaverde V, Herna C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Br Soc Rheumatol*. 2002;41:88–95.
39. Kiadaliri AA, Kristensen L, Englund M, Kiadaliri AA, Kristensen L, Englund M. Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region , 1990 – 2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015. *Scand J Rheumatol*. 2017;1–7.

40. 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;34:1033–7.
41. Moradi-lakeh M, Forouzanfar MH, Vollset SE, Bcheraoui C El, 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*. 2017;76:1365–73.
42. Myasoedova E, Davis III JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:379–85.
43. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, Riel. PLCM van, Laan RFJM. Excess Mortality Emerges After 10 Years in an Inception Cohort of Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(3):362–70.
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*. 2007;56(11):3583–7.
45. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (B Aires)*. 2019;55:1–13.
46. 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. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791–802.
47. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF, Ramírez-Bello J. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): Una actualización. *Gac Med Mex*. 2016;152(2):218–27.
48. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The Shared Epitope Hypothesis. An Approach to Understanding The Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–12.
49. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506:376–81.
50. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–2019.
51. Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, Breedveld FC, Zanelli E, et al. Association Between HLA Class II Genes and Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptides (CCPs) Influences the Severity of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2113–21.
52. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30–7.
53. Li S, Yu Y, Yue Y, Zhang Z, Su K. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol*. 2013;04(06):1–14.
54. Jadue N, Gonzalez I. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Med Clin*. 2012;23:464–72.
55. Benagiano G, Benagiano M, Post S, Bianchi P, Elios MMD, Brosens I. Contraception in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019.
56. Albrecht K, Callhoff J, Buttgereit F, Straub RH, Westhoff G, Zink A. Association Between the Use of Oral Contraceptives and Patient-Reported Outcomes in an Early Arthritis Cohort.

- Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(3):400–5.
57. Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim J-H, Song GG, Jung JH. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas*. 2018;112(March):24–8.
 58. Roelsgaard IK, Thomsen T, Østergaard M, Christensen R, Hetland ML, Jacobsen S, et al. The effect of an intensive smoking cessation intervention on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: study protocol for a randomised controlled trial. *BioMed*. 2017;18:1–11.
 59. Sparks JA, Costenbader KH. Rheumatoid arthritis in 2017: protective dietary and hormonal factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:1–6.
 60. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Papel del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β) en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):174–9.
 61. Dayer J. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(1):31–45.
 62. Longo FJL, Fernández CMG, Sáez IM, Perez LC. Autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *Rev Española Reumatol*. 2002;1:27–35.
 63. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:229–39.
 64. Merino MC, Gruppi A. Origen y desarrollo de linfocitos B1 una población celular involucrada en defensa y autoinmunidad. *Medicina (B Aires)*. 2006;66:165–72.
 65. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2005;115(11):3083–91.
 66. Serrano-Hernandez A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5:14.
 67. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):20–4.
 68. Mikán JF, Oliveros WD. Osteoclastogenesis and bone diseases. *Rev Med*. 2007;15(2):261–70.
 69. Komuro H, Olee T, Ku K, Quach J, Brinson DC, Shikhman A, et al. The Osteoprotegerin/ Receptor Activator of Nuclear Factor κ B/Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand System in Cartilage. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2768–76.
 70. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3537–45.
 71. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kro G, Distler J, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Med Sci*. 2007;104(28):11742–7.
 72. Kolls JK, Linde A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. *Immunity*. 2004;21:467–76.
 73. Parham C, Chirica M, Timans J, Travis M, Cheung J, Pflanz S, et al. A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12R β 1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R. *Joural Immunol*. 2002;168:5698–708.
 74. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of Disease : the link between RANKL and arthritic bone disease. 2005;1(1):47–54.

75. Alonzi BT, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. 1998;187(4):461–8.
76. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Immunology*. 1975;72(9):3666–70.
77. Dayer J. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:3–10.
78. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-roth A, Ramos-remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind , placebo-controlled , randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
79. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis : regulation by tumor necrosis factor-alfa. *J Immunol*. 1991;20:2575–9.
80. Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J, Dickson MC, et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):3–7.
81. Rombouts Y, Willemze A, Van Beers JJBC, Shi J, Kerkman PF, Van Toorn L, et al. Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):578–85.
82. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA. Biomarcadores en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):25–8.
83. Mendez-rayo T, Ochoa-zárate L, Posso-osorio I, Ortiz E, Naranjo-escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;5(2):112–25.
84. Puig MN, Ferreiro RM, Castaño SM, Clara MV. Pathophysiology, treatment and experimental models of rheumatoid arthritis. *Rev Cuba Farm*. 2011;45(2):297–308.
85. Rooy DPC De, Linden MPM Van Der, Knevel R, Huizinga TWJ, Mil AHMVDH. Original article Predicting arthritis outcomes — what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic ? *Rheumatology*. 2011;50:93–100.
86. Nies JAB Van, Tsonaka R, Fautrel B, Mil AHMVDH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis : does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Clin Epidemiol Res*. 2015;74:806–12.
87. 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*. 2013;72(2):241–4.
88. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallesse EM. RANKL protein is expressed at the pannus – bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. 2006;(October 2005):1068–76.
89. Woolley DE, Crossley MJ, Evanson JM. Collagenase at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum*. 1977;20 No:1231–9.
90. Berg WB Van Den, Riel PLCM Van. Uncoupling of Inflammation and Destruction in Rheumatoid Arthritis : Myth or Reality ? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):995–9.

91. 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*. 2009;68(3):330–6.
92. 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;50(3):817–27.
93. Djouad F, Bony C, Häupl T, Uzé G, Lahlou N, Louis-plence P, et al. Research article Transcriptional profiles discriminate bone marrow-derived and synovium-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):1304–15.
94. Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: What the non-specialist needs to know. *J R Soc Med*. 2004;97(9):421–4.
95. Sahatçiu-meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kërliu S, Rexhepi M. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive Rheumatoid arthritis. *J Basic Med Sci*. 2010;10(1):26–31.
96. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):206–11.
97. Singh JA, Saag KG, Jr SLB, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26.
98. Vonkeman HE, Laar MAFJ Van De. The new European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis : how are they performing? *Rheumatology*. 2013;25(3):354–9.
99. Welsing PMJ, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LALM, Van Riel PLCM. The Relationship between Disease Activity, Joint Destruction, and Functional Capacity over the Course of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2009–17.
100. Ødegård S, Landewé R, Van Der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: A ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):68–75.
101. 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. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):573–86.
102. 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*. 2003;42(2):244–57.
103. 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 Heal Reg Issues*. 2018;15:76–81.
104. 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. *Arthritis Rheum*. 2014;44:131–44.
105. Toussiot É. Predictive Factors for Disability as Evaluated by the Health Assessment Questionnaire in Rheumatoid Arthritis : A Literature Review. *Inflamm Allergy*. 2010;9:51–9.
106. Cieza A, Stucki G. Understanding functioning , disability , and health in rheumatoid arthritis : the basis for rehabilitation care. *Rehabil Med Rheum Dis*. 2005;17:183–9.

107. 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 meas. *Reumatology*. 2008;47:345–9.
108. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):470–5.
109. Smolen JS, SLeeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Vaidity and reliability of the twenty-eight joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):38–43.
110. Van Der Heijde D, Hof MA va. t., Van Riel PLCM, Theunisse LAM, W. Lubberts E, 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*. 1990;49:916–20.
111. Prevoo MLL, Hof MA va. t, Kuper HH, Leeuwen MA van, Putte LBA van de, Riel. and PLCM van. Modified Disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *ARTHRITIS Rheum*. 1995;38(1):44–8.
112. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified tuenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32, 5:531–8.
113. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:14–36.
114. Martire MV, Marino Claverie L, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11:237–41.
115. Ficco HM, Alamino RSP, Schneeberger EE, Cocco JAM. Validación del cuestionario RAPID3 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea temprana y establecida , y su correlación con otros índices de actividad. *Rev Arg Reumatol*. 2011;22(2):31–9.
116. Parekh K, Taylor WJ. The Patient Activity Scale-II Is a Generic Indicator of Active Disease in Patients with Rheumatic Disorders The Patient Activity Scale-II Is a Generic Indicator of Active Disease in Patients with Rheumatic Disorders. *Reumatology*. 2010;37(9):3–6.
117. Siddhartha-Kumar B, Suneetha P, Mohan A, Prabath-Kumar D, 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. *J Med Res*. 2017;146:57–62.
118. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:827–40.
119. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A Comparative Review of Generic Quality-of-Life Instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(1):13–35.
120. Leonardi M, Bickenbach J, Uston TB, Kostanjsek N, Chatterji S. The definition of disability : what is in a name? *Lancet*. 2006;368:1219–21.
121. Bruce B, Fries JF, Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire : A Review of Its History , Issues , Progress , and Documentation. *J Rheumatol*. 2003;30(1):167–78.
122. Herdman M, Badia X. El EuroQol-5D : una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. 2001;28(6):425–9.
123. 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. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):209–19.

124. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:4–13.
125. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137–45.
126. Krishnan E, Sokka T, Ha A, Hubert H, Hannonen P. Normative Values for the Health Assessment Questionnaire Disability Index. *Arthritis Rheum*. 2004;50:953–60.
127. Nakajima A, Aoki Y, Terayama K, Sonobe M, Takahashi H, Saito M, et al. Health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) score at the start of biological disease- modifying antirheumatic drug (bDMARD) therapy is associated with radiographic progression of large joint damage in patients. with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017.
128. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, Bos G Van Den. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis : association with radiographic joint damage , disease activity , pain , and depressive symptoms. *J Rheumatol*. 2006;35:175–81.
129. Drossaers-Bakker KW, Buck MDE, Zeben DVAN, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. The Effect of Disease Activity and Radiologic Damage Over Time. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1854–60.
130. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis : An updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:20–7.
131. Neugebauer A, Katz PP, Pasch LA. Effect of valued activity disability, social comparisons, and satisfaction with ability on depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Heal Psychol*. 2003;22(3):253–62.
132. Group TE. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)*. 1990;16:199–206.
133. Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med*. 2001;33:350–7.
134. 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. *MedClin*. 2005;19:135–50.
135. Hays RD, Serbourne CD, Mazel RM. The rand 36-item hea SURVEY 1.0. *Heal Econ*. 1993;2(March):217–27.
136. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis : benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Rheum*. 2014;16:1–10.
137. Böler C, Radner H, Ernst M, Binder A, Stamm T, Aletaha D, et al. Original article Rheumatoid arthritis and falls : the influence of disease activity. *Reumatology*. 2012;51:2051–7.
138. 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*. 2015;17:203–13.
139. Linde L, Sørensen JAN, Østergaard M, Hørslev-petersen KIM, Linde L, Sørensen JAN, et al. 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;35:1528–37.
140. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Court-Payen M, Szkudlarek M, et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: Reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1388–92.

141. 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*. 2013;15(1):1–10.
142. Heijde D Van Der, Landewé R. Should radiographic progression still be used as outcome in RA? *Clin Immunol*. 2018;186:79–81.
143. 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*. 2004;63(10):1331–4.
144. Van Der Heijde DMFM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 1995;34:74–8.
145. 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*. 2007;46(2):342–9.
146. Drossaers-bakker K, Amesz E, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. A comparison of three radiologic scoring systems for the long term assessment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1465–72.
147. Van Der Heijde DMFM, Leeuwen MA van, Riel OL van, Koster AM, Hof MA van, Rijswijk MH van, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;Jan35:26–34.
148. Scott DL. Radiological Progression in Established Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2004;69:55–65.
149. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis : properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:817–27.
150. Haugeberg G, Bøyesen P, Helgetveit K, Prøven A, Haugeberg G, Bøyesen P, et al. Clinical and Radiographic Outcomes in Patients Diagnosed with Early Rheumatoid Arthritis in the First Years of the Biologic Treatment Era: A 10-year Prospective Observational Study. *J Rheumatol*. 2015;42(12).
151. Guerrero AV, Villaseñor CP. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(3):214–27.
152. Bruynesteyn K, Heijde V Der, 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*. 2002;46(4):913–20.
153. Chan PJ, Kong KO. Natural history and imaging of subtalar and midfoot joint disease in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:14–8.
154. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging , ultrasonography , computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(6):1019–44.
155. Brinkmann GH, Norli ES, Bøyesen P, Heijde DVDH, Grøvre 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. *Clin Epidemiol Res*. 2017;10:1–4.

156. Landewé RBM, Strand V, Conaghan PG, Van Der Heijde D. Damage and Progression on Radiographs in Individual Joints : Data from Pivotal Randomized Controlled Trials Damage and Progression on Radiographs in Individual Joints : Data from Pivotal Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2011;38(9):2018–22.
157. Heijde D Van Der, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp / van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38:941–7.
158. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1583–90.
159. Kaye JJ, Paul Nance J, Callahan LF, Carrol FE, Winfield AC, Earthsman WJ, et al. Observer Variation in Quantitative Assessment of Rheumatoid Arthritis. A Simplified Scoring System. *Investig Radiol*. 1987;22:41–6.
160. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagnosis*. 1976;18:481–91.
161. Scott DL, Houssien DA, Laasonen L. Proposed modification to Larsen's scoring methods for hand and wrist radiographs. *Br J Rheumatol*. 1995;34:1995.
162. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;2094–107.
163. Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, et al. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis : ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing). *Mod Rheumatol*. 2013;23:1053–62.
164. Sharp T, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of Scoring the Progression of Radiologic Changes in Rheumatoid Arthritis Correlation of Radiologic , Clinical and Laboratory Abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1971;14(6).
165. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How Many Joint in the Hands and Wrists Should Be Included in a Score of Radiologic Abnormalities Used to Assess Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985;1326–35.
166. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, Mcshane DJ, Spitz P, Bluhm GB, et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984.
167. Genant HK. Methods of Assessing Radiographic Change in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med*. 1983;35–47.
168. Dakkak YJ, Heijde DM Van Der, Reijnierse M, Mil AHMVDH. Validity of the rheumatoid arthritis MRI score applied to the forefeet using the OMERACT filter : a systematic literature review. *Rheum Musculoskelet Dis*. 2018.
169. Elsaman AM, Mostafa ES, Radwan AR. Ankle evaluation in active rheumatoid arthritis by ultrasound a cross sectional study. *Ultrasound Med Biol*. 2017.
170. Hernández-díaz C, Sánchez-Bringas G, Ventura-Rios L, Román MR, Filippucci E. Ankle pain in rheumatoid arthritis : comparison of clinical and sonographic findings. *Clin Rheumatol*. 2019;13–7.
171. Mcqueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone Edema Scored on Magnetic Resonance Imaging Scans of the Dominant Carpus at Presentation

- Predicts Radiographic Joint Damage of the Hands and Feet Six Years Later in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1814–27.
172. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis : bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:794–800.
 173. Robustillo Villarino M, Rodríguez Moreno J. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* 2011;7(5):339–42.
 174. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24(10):1308–15.
 175. Studenic P, Felson D, Wit M De, 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 ? *Rheum arthritis.* 2020;(II):445–52.
 176. Katchamart W, Johnson S, Lin HL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for Remission in Rheumatoid Arthritis Patients : A Systematic Review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):1128–43.
 177. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):702–10.
 178. 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.* 2017;76(6):960–77.
 179. Toledano E, García de Yébenes MJ, González-Álvaro I, Carmona L. Severity indices in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Reumatol Clin.* 2019;15(3):146–51.
 180. Kuijper TM, Lamers-kaarnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes MW, Luime JJ, Hazes JMW, et al. 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.* 2015;42(11).
 181. Mulligen E Van, Hendrik P, Jong P De, Kuijper TM, Ven M Van Der, Appels C, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis : first-year results of the randomised controlled TARA study. 2019;746–53.
 182. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):16–22.
 183. Maese J, Jesús M, Yébenes G De, Carmona L, Hernández-garcía C, Estudio G De. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España Características clínicas de los pacientes. *Rheumatol Clinica.* 2012;8(5):236–42.
 184. 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.* 2014;73(1):3–5.
 185. 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;52(11):3371–80.
186. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(10):1767–76.
 187. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):27–34.
 188. Huscher D, Thiele K, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2003;68:1119–24.
 189. 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.* 2019;38:3081–92.
 190. Ja S, Hossain A, E TG, Kotb A, Christensen R, As M, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs : a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Musculoskelet Gr.* 2016;(5):1–68.
 191. García NR. Factor de necrosis tumoral. *Allergol Immunopathol.* 2000;28(3):115–9.
 192. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases , 2012. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1–34.
 193. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
 194. 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.* 2017;76:948–59.
 195. Helfand AE. Podiatric Medicine and Public Health. Concepts and perspectives. Special Commision of the Podiatric Health section of the American Public Health Association. *J Am Med Assoc.* 1998;88(7):353–9.
 196. Bal A, Aydog E, Tolga S, Cakci A. Foot deformities in rheumatoid arthritis and relevance of foot function index. *Clin Rheumatol.* 2006;25:671–5.
 197. Bouysset Maurice, Yves Tourné KT. Foot and ankle in rheumatoid arthritis. Springer Verlag; 2006. 251 p.
 198. Hillstrom HJ, Song J, Kraszewski AP, Hafer JF, Mootanah R, Dufour AB, et al. Gait & Posture Foot type biomechanics part 1 : Structure and function of the asymptomatic foot. *Gait Posture.* 2013;37(3):445–51.
 199. Mootanah R, Song J, Lenhoff MW, Hafer JF, Backus SI, Gagnon D, et al. Gait & Posture Foot Type Biomechanics Part 2 : Are structure and anthropometrics related to function? *Gait Posture.* 2013;37(3):452–6.
 200. Stolt M, Suhonen R, Leino-Kilpi H. Foot health in patients with rheumatoid arthritis—a scoping review. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1413–22.

201. Turner DE, Woodburn J. Characterising the clinical and biomechanical features of severely deformed feet in rheumatoid arthritis. *Gait Posture*. 2008;28:574–80.
202. Riente L, Sedie AD, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, Valesini G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist V. Ultrasonography of the ankle and foot. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):493–8.
203. Karatepe AG, Günaydin R, Adibelli ZH, Kaya T, Duruöz E. Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis : the relationship with foot functions. *International J or Rheum Dis*. 2010;13:158–63.
204. Louwerens JWK, Schrier JCM. Rheumatoid forefoot deformity: pathophysiology , evaluation and operative treatment options. *Int Orthop*. 2013;37:1719–29.
205. Leeden M van der, Steuljens MP., 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*. 2008;59(9):1257–69.
206. 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. *Musculoskelet Disord*. 2019;20:4–10.
207. Diaper R, Wong E, Metcalfe SA. The Foot The implications of biologic therapy for elective foot and ankle surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Foot*. 2017;30:53–8.
208. Knupp M, Skoog A, Hans T, Ponzer S. Triple Arthrodesis in Rheumatoid Arthritis. *Foot ankle Int*. 2008;65:293–7.
209. Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Koga T, Matsushita M, Ohshima S, et al. Hind-mid-forefoot Deformity in Hallux Valgus Deformity in Rheumatoid Arthritis: Radiographic Evaluation Grouped by Existence of Dorsal Dislocation of Second Metatarsophalangeal Joint. *Rheumatology*. 2013;317.
210. Karatepe K, Gu R. Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis : the relationship with foot functions. 2010;158–63.
211. Haas C, Kladny B, Lott S, Weseloh G. Progression von Fußdeformitäten bei rheumatoider Arthritis - Eine radiologische Verlaufsbeobachtung u ber fu Ënf Jahre. *Z Rheumatol*. 1999;58:351–7.
212. Hulsmans HMJ, Jacobs johannes WG, Heijde DMFM van der, Albada-Kuipers GAVAN, Schenk Y, Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):1927–40.
213. Matricali GA, Boonen A, Verduyck J, Taelman V, Verschueren P, Sileghem A, et al. The presence of forefoot problems and the role of surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1254–5.
214. 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. *Acta Orthop*. 2008;79(2):257–61.
215. 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 Rheumatology*. 2010;29:255–71.
216. 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.* 2009;7:1–7.
217. Borman P, Ayhan F, Tuncay F, Sahin M. Foot Problems in a Group of Patients with Rheumatoid Arthritis : An Unmet Need for Foot Care. *Open Rheumatol J.* 2012;6:290–5.
 218. Leeden M van der, Steultjens MPM, Ursum J, Dahmen R, Roorda LD, Schaardenburg D van, et al. Prevalence and Course of Forefoot Impairments and Walking Disability in the First Eight Years of. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1596–602.
 219. Kirkup JR, Vidigal E, Jacoby RK. The Hallux and Rheumatoid Arthritis. *Acta Orthop Scand.* 1977;48:527–44.
 220. 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;1–10.
 221. Vainio K. The rheumatoid foot. A clinical study with pathological and roentgenological comments. *Clin Orthop Relat Res.* 1956;(256):4–8.
 222. Lee SW, Kim S, 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.* 2019;1–7.
 223. Thould AK, Simon G. Assessment of radiological changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis, their correlations with prognosis. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:220–8.
 224. Jacoby RK, Jayson MI V., Cosh JA. Onset , Early Stages , and Prognosis of Rheumatoid Arthritis : A Clinical Study of IOO Patients with II-year Follow-up. *Br Med J.* 1973;2(April):96–100.
 225. Minaker K, Little H. Painful feet in rheumatoid arthritis. *C J.* 1973;109.
 226. Vidigal E, Jacoby RK, Dixon ASTJ, Ratliff AH, Kirkup J. The foot in chronic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1975;34:292–7.
 227. Fleming A, Crownt JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1976;35:357–60.
 228. Michelson J, Easley M, Wigley FM, Hellmann D. Foot and Ankle Problems in Rheumatoid Arthritis. *Foot Ankle Int.* 1994;608–13.
 229. Kerry RM, Holt GM, Stockley I. The foot in chronic rheumatoid arthritis : a continuing problem. *Foot.* 1994;4:201–3.
 230. Baan H, Drossaers-bakker W, Dubbeldam R, Laar M van de. We should not forget the foot : relations between signs and symptoms , damage , and function in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;31:1475–9.
 231. 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.* 2006;8:1–8.
 232. Aydog E, Bal A, Tolga S, Cakci A. Evaluation of dynamic postural balance using the Biodex Stability System in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:462–7.
 233. 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. *Reumatology.* 2018;33(3):328–34.
 234. Loveday DT, Jackson GE, Nick P J Geary. The rheumatoid foot and ankle : Current evidence. *Foot Ankle Surg.* 2012;18(2):94–102.

235. Brooks F, Hariharan K. The rheumatoid forefoot. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013;320–7.
236. Fukushi J, Nakashima Y, Okazaki K, Yamada H, Mawatari T, Ohishi M, et al. Outcome of Joint-Preserving Arthroplasty for Rheumatoid Forefoot Deformities. *Am Orthop Foot Ankle Soc*. 2016;37:262–8.
237. Yano K, Ikari K, Nakayama M, Sakuma Y, Imamura H, Tobimatsu H, et al. Foot and Ankle Surgery The impact of hindfoot deformities for the recurrence of hallux valgus after joint-preserving surgeries for rheumatoid forefoot deformities. *Foot Ankle Surg*. 2019;25(3):348–53.
238. Dave MH, Mason LW, Hariharan K. Forefoot deformity in rheumatoid arthritis. A Comparison of Shod and Unshod Populations. *Foot Ankle Int*. 2015.
239. Mits SDE, Mielants H, Clercq DDE, Woodburn J, Roosen P. 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)*. 2012;64(11):1641–8.
240. Doorn PF, Noël L W, Keijsers NLW, Limbeek J Van, Anderson PG, Laan RFJM, et al. A clinical classification system for rheumatoid forefoot deformity. *Foot Ankle Surg*. 2011;17:158–65.
241. 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)*. 2013;65(4):495–502.
242. Turner D, Woodburn J, Helliwell P, Cornwall M, Emery P. Pes planovalgus in RA : A descriptive and analytical study of foot function determined by gait analysis Main articles Main articles. *Musculoskelet Care*. 2003;1(1):21–33.
243. Neufeld JD, Weinraub GM, Hernandez ES. The Surgical Reconstruction of Rheumatoid Midfoot and Hindfoot Deformities. *Clin Pod Med Surg*. 2010;27:261–73.
244. Smyth CJ, Janson RW. Rheumatologic View of the Rheumatoid Foot. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(340):7–17.
245. Matsumoto T, Nakada I, Juji T, Nakamura I, Ito K. Radiologic Patterning of Hallux Deformity in Rheumatoid Arthritis and Its Relationship to Flatfoot. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(5):948–54.
246. 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)*. 2014;66(4):499–507.
247. Popelka S, Hromádka R, Vav P, Pavel Š, Pokorný D, Jahoda D. Isolated talonavicular arthrodesis in patients with rheumatoid arthritis of the foot and tibialis posterior tendon dysfunction. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:1–6.
248. Brien TSO, Hart TS, Gould JS. Extraosseous Manifestations of Rheumatoid Arthritis in the Foot and Ankle. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(340):26–33.
249. Seltzer SE, Weissman BN, Braunstein EM, Adams DF, Thomas WH. Computed tomography of the hindfoot with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1234–42.
250. 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*. 2015;437:318–25.
251. Jaakkola JI, Mann RA. A Review of Rheumatoid Arthritis Affecting the Foot and Ankle. *Foot Ankle Int*. 2004;866–74.

252. Michelson J, Easley M, Wigley FM, Hellmann D. Posterior Tibial Tendon Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Foot Ankle Int.* 1995;16(3):156–61.
253. Bilde M, Yurtsever A, Næsborg-andersen K, Derek P, Leutscher C, Hørslev-petersen K, et al. A parametric study of e ff ect of experimental tibialis posterior muscle pain on joint loading and muscle forces — Implications for patients with rheumatoid arthritis? *Gait Posture.* 2019;72:102–8.
254. Gutierrez M, Pineda C, Salaffi F, Raffeiner B, Cazenave T, Martinez-nava GA, et al. Is ankle involvement underestimated in rheumatoid arthritis? Results of a multicenter ultrasound study. *Clin Rheumatol.* 2016.
255. Dubbeldam R, Baan H, Nene AV, Drossaers-Bakker KW, Laar MAFJ van der, 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).* 2013;65(4):503–11.
256. Keenan A-M, Peaboy TD, Gronley JK, Pearson JE, Downey C. Valgus deformities of the feet and characteristics of gait in patients who have rheumatoid arthritis. *J bone Jt Surg.* 1991;73(2):237–47.
257. Baylan SP, Paik SW, Barnert AL, Ko KH, Yu J, Persellin RH. Prevalence of the tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil.* 1981;20:148–50.
258. Ibrahim IK, Medani SH, El-Hameed MMA, Imam MH, Shaaban MMA. Tarsal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis, electrophysiological and ultrasound study. *Alexandria J Med.* 2013;49(2):95–104.
259. Bowen CJ, Hooper L, Culliford D, Dewbury K, Sampson M, Burrridge 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).* 2010;62(12):1756–62.
260. 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 Purpose : Methods : Results : Conclusion : Musculoskeletal Imagin. 2008;246(3):863–70.
261. 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.* 2007;(March):319–29.
262. Baan H, Dubbeldam R, Nene A V, Laar MAFJ Van De. Gait Analysis of the Lower Limb in Patients with Rheumatoid Arthritis : A Systematic Review. *Rheum Arthritis.* 2012;41(6):768-788.e8.
263. Schmiegel A, Vieth V, Gaubitz M, Rosenbaum D. Pedography and radiographic imaging for the detection of foot deformities in rheumatoid arthritis. *Clin Biomech.* 2008;23:648–52.
264. 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.* 2010;25(8):796–801.
265. Dubbeldam R, Nene A V, Buurke JH, Groothuis-oudshoorn CGM, Baan H, Drossaers-bakker KW, et al. Foot and ankle joint kinematics in rheumatoid arthritis cannot only be explained by alteration in walking speed. *Gait Posture.* 2011;33(3):390–5.
266. 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.* 2007;176(1):85–97.

267. Schmiegell A, Rosenbaum D, Schorat A, Hilker A, Gaubitz M. Assessment of foot impairment in rheumatoid arthritis patients by dynamic pedobarography. 2008;27:110–4.
268. Ekdahl C. Postural Control , Muscle Function and Psychological Factors in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21:297–301.
269. Landorf KB, App D, Pod S, Ed GD, Keenan A, Pod BAS, et al. An Evaluation of Two Foot-Specific , Health-Related Quality-of-Life Measuring Instruments. *Foot Ankle Int.* 2002;538–46.
270. 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. *Clin Rehabil.* 2019.
271. Gijon-Nogueron G, Ndosu N, 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.* 2014;23:571–9.
272. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Gibson KA. The foot function index: a Measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(6):561–70.
273. 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. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):830–5.
274. Domsic RT, Saltzman CL. Ankle Osteoarthritis Scale. *Foot Ankle Int.* 1998;19(7):466–71.
275. Madeley NJ, Wing KJ, Topliss C, Penner MJ. 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.* 2012;33:57–63.
276. 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.* 1998;88(9):419–28.
277. Bennett ACP, Maria A, Teresa JM. The psychometric properties of the Spanish version of the Foot Health Status Questionnaire. *Qual Life Res.* 2013;22:1739–43.
278. Riskowski J, Hagedorn TJ, Hannan MT. Measures of Foot Function, Foot Health, and Foot Pain. *Arthritis Care Res.* 2011;63:229–39.
279. Martin RL, Irrgang JJ, Burdett RG, Ped C. Evidence of Validity for the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Foot Ankle Int.* 2005;26(11):968–83.
280. Cervera-garvi P, Ortega-avila AB, Morales-asencio JM, Cervera-marin JA, Martin R, Gijon-nogueron G. Cross-cultural adaptation and validation of Spanish version of The Foot and Ankle Ability Measures (FAAM-Sp). *Foot Ankle Int.* 2017;10:1–10.
281. Sierevelt IN, Zwiers R, Schats W, Terwee CB, Nolte PA, Kerkhoffs G. Measurement properties of the most commonly used Foot- and Ankle-Specific Questionnaires : the FFI, FAOS and FAAM. A systematic review. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2059–73.
282. Chapman LS, Redmond AC, Landorf KB, Rome K, Keenan A, Waxman R, et al. Foot orthoses for people with rheumatoid arthritis : a survey of prescription habits among podiatrists. *J Foot Ankle Res.* 2019;5:1–12.
283. Leeden M Van Der, Fiedler K, Jonkman A, Dahmen R, Roorda LD. Factors predicting the outcome of customised foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis : a prospective cohort study. *Foot Ankle Res.* 2011;4:1–8.

284. 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.* 2018;1–10.
285. 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]. *Foot Ankle Res.* 2018;11:1–11.
286. Gijon G, Laura N, Petersen R, Belen A, Avila O, Miguel J, et al. Effectiveness of foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis related to disability and pain : a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2018;0(0):0.
287. Clark H, Rome K, Plant M, Hare KO, Gray J. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology.* 2006;45(November 2005):139–45.
288. Roddy E, Muller S, Thomas E. Defining disabling foot pain in older adults : further examination of the Manchester Foot Pain and Disability Index. *Rheumatology.* 2009;48:992–6.
289. Garrow AP, Papageorgiou AC, Silman AJ, Thomas E, Jayson MI V, Macfarlane GJ. Development and validation of a questionnaire to assess disabling foot pain. *Pain.* 2000;85:107–13.
290. Bowen CJ, Edwards CJ, Hooper L, Dewbury K, Sampson M, Sawyer S, et al. Improvement in symptoms and signs in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. *Foot Ankle Int.* 2010;3:1–9.
291. Jhon E, JR W, Mark K, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey of Scales and Preliminary Construction Tests of Reliability and Validity. *Med Care.* 1996;34:220–33.
292. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171–8.
293. Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ, Lumbert BL, Gore prasanna R, Conrad K. Psychometric Evaluation of the 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Clin Ther.* 2001;23(7):1080–98.
294. Hurst NP, Ruta DA, Kind P. Comparison of the mos short form-12 SF-12 healths status questionnaire with the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;12:862–9.
295. Hill CL, Gill T, Taylor AW, Daly A, Grande ED, Adams RJ. Psychological factors and quality of life in arthritis : a population-based study. *Clin Rheumatology.* 2007;26:1049–54.
296. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Horslev-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 ? What Factors Influence the Health Status of Patients with Rheumatoid Arthritis Measured by the S. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2183–9.
297. 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.* 2013;6:1–37.
298. 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.* 1996;17.
299. Paez-moguer J, Budiman-mak E, Cuesta-vargas AI. Foot and Ankle Surgery Cross-

- cultural adaptation and validation of the Foot Function Index to Spanish. *Foot Ankle Surg.* 2014;20(1):34–9.
300. Budiman-Mak E, Conrad K, Stuck R, Matters M. Theoretical model and rasch analysis to develop a revised foot function index. *Foot Ankle Int.* 2006;27(7):519–27.
 301. McPoil TG, Haager M, Hilt J, Klapheke J, Martinez R, Vansteenwyk C, et al. The Foot Can static foot posture measurements predict regional plantar surface area? *Foot.* 2014;24(4):161–8.
 302. McPoil TG, Cornwall MW, Abeler MG, Devereaux KJ, Flood LJ, Merriman SE, et al. Clinical Research on Foot & Ankle The Optimal Method to Assess the Vertical Mobility of the Midfoot : Navicular Drop versus Dorsal Arch Height Difference? *Foot Ankle.* 2013;1(1):1–7.
 303. McPoil TG, Cornwall MW, Vicenzino B, Teyhen DS, Molloy JM, Christie DS, et al. Effect of using truncated versus total foot length to calculate the arch height ratio. *Foot.* 2008;18:220–7.
 304. McPoil TG, Vicenzino B, Cornwall MW, Collins N, Warren M. Reliability and normative values for the foot mobility magnitude : a composite measure of vertical and medial-lateral mobility of the midfoot. *J Foot Ankle Res.* 2009;12:1–12.
 305. Shrader JA, Popovich JM, Gracey GC, Danoff J V. Navicular Drop Measurement in People With Rheumatoid Arthritis : Interrater and Intrarater Reliability. *Phys Ther.* 2005;85:656–64.
 306. Picciano AM, Rowlands MS, Worrell T. Reliability of Open and Closed Kinetic Chain Subtalar Joint Neutral Positions and Drop Test. *Orthop Sport.* 1994;18:553–8.
 307. Wong CK, Weil R, Boer E De. Standardizing Foot-Type Classification Using Arch Index Values. *Physiother Canada.* 2012;64(3):280–3.
 308. Sell KE, Verity TM, Worrell TW, Pease BJ, Wigglesworth J. Two Measurement Techniques for Assessing Subtalar Joint Position: A Reliability Study. *Orthop Sport.* 1994;19(3):162–7.
 309. Brantingham JW, Adams KJ, Cooley JR, Globe D, Globe G. A Single-Blind Pilot Study to Determine Risk and Association Between Navicular Drop, Calcaneal Eversión and Low Back Pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2007;30:380–5.
 310. Garrow AP, Papageorgiou A, Silman AJ, Thomas E, Jayson MI V, Macfarlane GJ. The Grading of Hallux Valgus The Manchester Scale. *J Am Med Assoc.* 2001;91:74–8.
 311. Menz HB, Munteanu SE. Radiographic validation of the Manchester scale for the classification of hallux valgus deformity. *Rheumatology.* 2005;44:1061–6.
 312. Keijsers NLW, Stolwijk NM, Louwerens JWK, Duysens J. Clinical Biomechanics Classification of forefoot pain based on plantar pressure measurements. *Clin Biomech.* 2013;28(3):350–6.
 313. Redmond AC, Crosbie J, Ouvrier RA. Development and validation of a novel rating system for scoring standing foot posture : The Foot Posture Index. *Clin Biomech.* 2006;21:89–98.
 314. Keenan A, Redmond AC, Horton M, Conaghan PG, Tennant A, A-m AK, et al. The Foot Posture Index : Rasch Analysis of a Novel , Foot-Specific Outcome Measure. *Phys Med Rehabilitation.* 2007;88:88–93.
 315. Redmond AC, Crane YZ, Menz HB. Normative values for the Foot Posture Index. *J Foot Ankle Res.* 2008;9:1–9.
 316. Oleksy L, Mika A, Lukomska-Górny A, Marchewka A. Intrarater reliability of the Foot Posture Index (FPI-6) applied as a tool in foot assessment in children and adolescents. *Med Rehabilitation.* 2011;14:10–20.

317. Helliwell P, Reay N, Gilworth G, Redmond A, Slade A, Tennant A, et al. Development of a Foot Impact Scale for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2005;53(3):418–22.
318. Luque-suarez A, Gijon-nogueron G, Baron-lopez FJ, Labajos-manzanares MT, Hush J, Jonathan M. Effects of kinesiotaping on foot posture in participants with pronated foot : A quasi-randomised , double-blind study. *Physiotherapy*. 2014;100(1):36–40.
319. Souza S De, Williams R, Lempp H. Patient and clinician views on the quality of foot health care for rheumatoid arthritis outpatients : a mixed methods service evaluation. *J Foot Ankle Res*. 2016;9:1–10.
320. 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 . ’ *Clin Biomech*. 2008;23:93–100.
321. Hennessy K, Woodburn J, Steultjens M. Clinical practice guidelines for the foot and ankle in rheumatoid arthritis: A critical appraisal. *J Foot Ankle Res*. 2016;9(1):1–13.
322. Leeden M Van Der, Steultjens M, Dekker JHM, Prins APA, Dekker J. Forefoot joint damage, pain and disability in rheumatoid arthritis patients with foot complaints : the role of plantar pressure and gait characteristics. *Reumatology*. 2006;45:465–9.
323. Stewart S, Carroll M, Brenton-rule A, Keys M, Bell L, Dalbeth N, et al. Clinical Biomechanics Region-speci fi c foot pain and plantar pressure in people with rheumatoid arthritis : A cross-sectional study. *Clin Biomech*. 2018;55:14–7.

Capítulo XI

ANEXOS

ANEXO 1: CERTIFICADO PEIBA

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Juan Morales Arcas como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide. (Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.)

Protocolo, Versión: PAR-01

HIP, Versión: PAR-01

CI, Versión: PAR-01

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en GRANADA a 07/07/2017

D/Dª: Juan Morales Arcas, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	e85b1e5dc971f35359909184c090728ba3e17f05	Fecha	07/07/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/e85b1e5dc971f35359909184c090728ba3e17f05	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 26/06/2017 y recogida en acta 7/2017 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide. ,(Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide.)
Protocolo, Versión: PAR-01
HIP, Versión: PAR-01
CI, Versión: PAR-01

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/D^a.

Secretario/a

D/D^a. Juan Morales Arcas

Vocales

D/D^a. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO

D/D^a. Juan Ramón Delgado Pérez

D/D^a. Berta Gorlat Sánchez

D/D^a. José Darío Sánchez López

D/D^a. José Cabeza Barrera

D/D^a. José Uberos Fernández

D/D^a. Enrique Lopez Cordoba

D/D^a. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN

D/D^a. ESTHER OCETE HITA

D/D^a. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA

D/D^a. Joaquina Martínez Galán

D/D^a. Paloma Muñoz de Rueda

D/D^a. Esther Espinola García

D/D^a. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE

D/D^a. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRIÓN

D/D^a. JUAN ROMERO COTELO

D/D^a. Juan de Dios Luna del Castillo

D/D^a. Pilar Guijosa Campos

D/D^a. José Luis Martín Ruiz

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en GRANADA a 07/07/2017

Código Seguro De Verificación:	e85b1e5dc971f35359909184c090728ba3e17f05	Fecha	07/07/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/e85b1e5dc971f35359909184c090728ba3e17f05	Página	2/2



ANEXO 2: CERTIFICADO CEUMA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Vicerrectorado de Investigación y Transferencia
Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Málaga
(CEUMA)

Nº: 301

Nº de Registro CEUMA: 91-2015-H

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE EXPERIMENTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CEUMA

Reunido el Comité Ético de Experimentación en Málaga, el 9 de diciembre de 2015 ha evaluado la solicitud del proyecto denominado: **“Clasificación del grado de afectación del pie en la Artritis Reumatoide”**, cuyo investigador principal es **D. Gabriel Antonio Gijón Nogueron**.

Una vez examinada la documentación presentada y verificados aquellos aspectos relacionados con la ética y la legislación en materia de investigación que se indican:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información al sujeto son correctos.

- La idoneidad del procedimiento experimental, especialmente la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas de acuerdo con los objetivos establecidos.

- La capacidad del investigador principal y sus colaboradores los medios y las instalaciones previstas son apropiados para llevar a cabo dicho estudio.

- El alcance de las compensaciones y motivaciones previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Acuerda por consenso emitir Informe Ético **FAVORABLE** para dicho proyecto.

Para que así conste Dña. **MARÍA VALPUESTA FERNÁNDEZ**, Vicerrectora de Investigación y Transferencia y Presidenta del Comité Ético de Investigación de la Universidad de Málaga lo firma en Málaga a 9 de diciembre de 2015.

Fdo: María Valpuesta Fernández

Una vez instruido el procedimiento, y en base a lo dispuesto en el artículo 84 de la Ley 30/92, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y Procedimiento Administrativo Común, se le da audiencia para que en un plazo de 10 días, contados a partir de la recepción/publicación del presente informe, pueda formular alegaciones y presentar los documentos y justificaciones que estime pertinentes.



EFQM

AENOR



Pabellón de Gobierno, planta 3ª. Campus El Ejido. 29071. Tel.: 952 13 42 04
E-mail: ceuma@uma.es

ANEXO 3: CUADERNO DE CAMPO

Cuaderno de recogida de datos
Doctorado Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide
Tutor Dr. Gijón Noguerón, Gabriel A.
Doctorando Reinoso Cobo Andrés.
Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Servicio Reumatología

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

Objetivos:

- El principal objetivo que nos hemos fijado en este estudio es analizar el mayor número de variables asociadas al pie en pacientes con Artritis Reumatoide (AR). Con estos datos buscamos clasificar la deformación que se produce en el pie.
- Objetivos secundarios:
 - Determinar prevalencias de diferentes afecciones del pie, como Hallux Abductus Valgus (Juanete), dedos en garra, pie plano adquirido, asociar nivel de dolor al nivel de deformidad, etc...
 - Disponer de una herramienta útil a nivel podológico para estandarizar tratamientos ortopodológicos (plantillas), y/o tratamiento quirúrgicos.

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 Podología, área de Ortopodología, por el Doctorando Andrés Reinoso Cobo, dirigido por el Dr Gabriel Gijón Noguerón. Y será llevado a cabo en el Complejo Hospitalario de Granada.

El estudio se inició el año pasado (2016) con la colaboración de la asociación AMARE, y se pretende continuar en el Complejo Hospitalario de Granada con Tutor Clínico, Dr Rafael Caliz, Jefe de Servicio de Reumatología.

El estudio en el que usted participara consta de dos fases, la primera consiste en rellenar, lo más sinceramente posible, 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, coordinado por el Doctorando Andrés Reinoso Cobo, 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.

Beneficios

Los beneficios que esperamos obtener con dicho estudio, son disponer de una herramienta útil en ortopodología con la que evaluar el pie en pacientes con AR y proporcionar un tratamiento específico a cada paciente. Con ella pretendemos abrir nuevas líneas de investigación del área de Ortopodología.

También informarle 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 de la confidencialidad y protección de datos de carácter personal, de acuerdo a la Ley que se describe a continuación:

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

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.

Atentamente

Andrés Reinoso Cobo.

Cuaderno de recogida de datos
Doctorado Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide
Tutor Dr. Gijón Noguerón, Gabriel A.
Doctorando Reinoso Cobo Andrés.
Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Servicio Reumatología

Consentimiento por escrito del paciente o participante

Título del estudio: Clasificación del grado de afectación del pie en Artritis Reumatoide

Yo el abajo firmante:

Nombre:

Apellidos:

Firma:	A fecha: / /
	DNI: 74.690.074-N

He hablado con el profesional responsable del estudio Andrés Reinoso Cobo, o en su defecto con cualquier colaborador de dicha investigación.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

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.

Yo como investigador principal me comprometo a, y garantizo que los datos obtenidos en este estudio solo serán utilizados para los fines específicos del mismo.

Nombre:

Andrés

Apellidos:

Reinoso Cobo

Firma profesional responsable:	A fecha: / /
	DNI: 74.690.074-N

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

Antecedentes personales: Presenta alguna de las enfermedades y o algún proceso clínico que enumeramos a continuación, si es el caso márquela con una X. En caso de duda pregunte a cualquier miembro del grupo de investigación.	
☐	1 Psoriasis.
☐	2 Diabetes Mellitus.
☐	3 Lupus.
☐	4 Gota.
☐	5 Artritis Infecciosa.
☐	6 Espondilitis anquilosante.
☐	7 Fibromialgia.
☐	8 Fiebre mediterránea familiar.
☐	9 Síndrome de Sjögren.
☐	10 Esclerosis sistémica.
☐	11 Cirugía osteoarticular en el pie.
☐	12 Ha tenido algún traumatismo en el pie en los últimos 6 meses.
☐	13 Enfermedad vascular en Miembros Inferiores.
☐	14 Enfermedad Neurodegenerativa en Miembros Inferiores.
☐	15 Sinovitis.
☐	16 Edema.

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 MANOS										
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

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	☐	☐	☐
Evito caminar largas distancias	☐	☐	☐
No puedo caminar de una forma normal	☐	☐	☐
Camino lentamente	☐	☐	☐
Tengo que parar y descansar mis pies	☐	☐	☐
Intento evitar superficies duras o rugosas cuando es posible	☐	☐	☐

Debido al dolor en mis pies:

Evito estar de pie durante mucho de tiempo	☐	☐	☐
Utilizo el autobus o el coche con más frecuencia	☐	☐	☐
Necesito ayuda con las tareas de la casa y con la compra .	☐	☐	☐
Yo sigo hacienda las cosas pero con mas dolor y malestar	☐	☐	☐
Me vuelvo irritable cuando me duelen los pies	☐	☐	☐
Me avergüenza la apariencia de mis pies	☐	☐	☐
Me avergüenzo del calzado que tengo que llevar/ ponerme	☐	☐	☐
Tengo un dolor constante en mis pies	☐	☐	☐
Mis pies me duelen más por la mañana	☐	☐	☐
Mis pies me duelen más por la tarde	☐	☐	☐
Tengo dolor punzante en mis pies	☐	☐	☐

Debido al dolor en mis pies:

Soy incapaz de realizar lo que solía hacer	☐	☐	☐
Yo no hago las actividades que solía hacer (Deportes, baile, senderismo, etc.)	☐	☐	☐

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: _____ /207x100= _____ %

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
☐	☐	☐	☐	☐
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?

	1	2	3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
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	☐	☐	☐

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?

	1	2
	Sí	No
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?	☐	☐

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)?

	1	2			
	Sí	No			
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
	☐	☐	☐	☐	☐
	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Escala calidad de vida SF12

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?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. ...tuvo mucha energía?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. ...se sintió desanimado y triste?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

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
☐	☐	☐	☐	☐
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

LFIS (Leeds Foot Impact Scale)

Por favor, seleccione la respuesta que mejor se adecúa a su situación en este momento.

Recuerde leer cada afirmación pensando en sus pies.

		VERDADERO	FALSO
1.	Me duelen los pies cuando estoy de pie	☐	☐
2.	Me duelen los pies	☐	☐
3.	El dolor de los pies es frustrante	☐	☐
4.	El dolor es peor después de pasar todo el día de pie	☐	☐
5.	Al final del día me duelen los pies y están tensos	☐	☐
6.	La rigidez en los pies nunca desaparece	☐	☐
7.	Mis pies palpitan durante la noche	☐	☐
8.	Me despierto por las noches a causa de los pies	☐	☐
9.	Siento como si tuviese piedrecitas en los zapatos	☐	☐
10.	Me duele cada vez que apoyo el pie en el suelo	☐	☐
11.	Tengo sensación de quemazón constantemente	☐	☐
12.	Lloro a causa del dolor	☐	☐
13.	Solo puedo caminar con algunos zapatos	☐	☐
14.	Necesito calzado muy amplio	☐	☐
15.	Mis opciones para elegir calzado son limitadas	☐	☐
16.	Necesito calzado más ancho	☐	☐
17.	Siento que necesito un buen acolchado bajo los pies	☐	☐
18.	El calzado siempre me resulta pesado	☐	☐
19.	Tengo que cambiar constantemente de calzado	☐	☐
20.	No puedo ponerme ningunos zapatos	☐	☐
21.	Ando descalzo todo el tiempo	☐	☐
22.	No me siento seguro estando de pie	☐	☐
23.	Tengo que sentarme a descansar cada poco tiempo cuando camino	☐	☐
24.	No puedo correr	☐	☐
25.	Siento que arrastro los pies	☐	☐
26.	Ando cojeando todo el tiempo	☐	☐
27.	Tengo que utilizar bastón o andador	☐	☐

Por favor, compruebe que ha seleccionado una respuesta para cada afirmación de esta página

**Recuerde leer cada afirmación pensando en sus pies.
Por favor, seleccione la respuesta que mejor se adecúe a su situación en este momento.**

Por favor, compruebe que ha seleccionado una respuesta para cada afirmación de esta página

		VERDADERO	FALSO
28.	Tardo muchísimo en subir las escaleras	☐	☐
29.	Necesito ayuda para subir las escaleras	☐	☐
30.	No puedo caminar por calles con adoquines	☐	☐
31.	Me siento inseguro en terrenos irregulares	☐	☐
32.	No puedo caminar toda la distancia que querría	☐	☐
33.	Necesito más tiempo para hacer cosas	☐	☐
34.	Toda mi vida ha cambiado a causa de esto	☐	☐
35.	Mi movimiento es limitado a causa de los pies	☐	☐
36.	Me molesta ser más lento	☐	☐
37.	Es frustrante no poder hacer las cosas con la rapidez que quisiera	☐	☐
38.	Toda mi vida se ha ralentizado	☐	☐
39.	Solo puedo hacer un número reducido de cosas	☐	☐
40.	Tengo que planear todo lo que voy a hacer	☐	☐
41.	No aguanto tanto como solía hacer	☐	☐
42.	Todo esto ha afectado a mi vida social	☐	☐
43.	Me avergüenza mi forma de andar	☐	☐
44.	Me pone nervioso no darme cuenta de que hay algún bordillo	☐	☐
45.	Me siento aislado, ya que no puedo caminar tanto	☐	☐
46.	Tengo la impresión de que ralentizo a los demás	☐	☐
47.	No puedo hacer algunas de las cosas que daba por sentadas	☐	☐
48.	No puedo ir a pasear con personas cercanas a mí	☐	☐
49.	Me resulta difícil tener autonomía	☐	☐
50.	Temo que terminaré en una silla de ruedas	☐	☐
51.	Me resulta frustrante no poder hacer cosas por mí mismo	☐	☐

Por favor, compruebe que ha seleccionado una respuesta para cada afirmación de esta página

Antropometría (a rellenar por equipo de investigación)

	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					
Navicular Drop (descarga)	mm						mm					
Navicular Drop (carga)	mm						mm					
MHAV	A	B	C	D			A	B	C	D		
Clasificación Nijmegen	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)												

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Universidad de Málaga
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud