



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
REUMATOLOGÍA

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE COLCHICINA CON METOTREXATO vs SOLO
METOTREXATO EN LA MODIFICACION DE LA EXPRESIÓN DE INFLAMASOMA NALP3 EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA. ESTUDIO EXPLORATORIO.**

Presenta:

DOLORES RAMOS BELLO

Director clínico:

Dr. Carlos Abud Mendosa
Reumatología

Director metodológico:

Dr. Roberto González Amaro
Departamento de Inmunología de la UASLP



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

TÍTULO

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE COLCHICINA CON METOTREXATO vs SOLO METOTREXATO EN LA MODIFICACION DE LA EXPRESIÓN DE INFLAMASOMA NALP3 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA. ESTUDIO EXPLORATORIO.

PRESENTA

Dolores Ramos Bello

Firma

Director Clínico Dr. Carlos Abud Mendoza	
Director metodológico Dr. Roberto González Amaro	

Sinodales	
Dra. Eva Santillán Guerrero	
Dr. Ricardo Moreno Valdés	
Dr. Martín Saldaña Barnard	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Lourdes Baranda Cándido Coordinador de la Especialidad en Reumatología



INDICE

RESUMEN	3
DEDICATORIAS	4
AGRADECIMIENTOS	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
SUJETOS Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
ANEXOS	38

RESUMEN

Introducción. En el estudio más reciente realizado en población mexicana con residentes de 5 áreas geográficas se informó que la prevalencia de artritis reumatoide (AR) en nuestra población es de 1.6%. En virtud de que el bloqueo de la IL-1 β ha sido utilizado con gran éxito en numerosas patologías clínicas que se acompañan de inflamación, enfermedades reumáticas como la gota y algunas enfermedades auto-inflamatorias como la fiebre mediterránea familiar,²¹⁻²⁴ el presente trabajo está encaminado a explorar la utilidad de la colchicina como un inhibidor del inflamasoma NLRP3 (y por tanto de la IL-1 β)⁷ en pacientes con AR.

Objetivos. Comparar durante 3 meses la expresión del inflamasoma NLRP3 en pacientes que cumplan con los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR,⁴⁴ y que reciban CCH en combinación con MTX vs los pacientes que reciban monoterapia con MTX.

Diseño de estudio: Estudio prospectivo, abierto, aleatorizado en pacientes con criterios ACR/EULAR 2010 para AR con <12 meses de evolución y se asignaron al azar en dos grupos: monoterapia con MTX (15 mg/semana) o MTX (15 mg/semana) mas CCH (1.5 mg/día). Se midió expresión de inflamasoma por citometría de flujo (células CD14⁺NLRP3⁺), actividad de caspasa-1 y actividad de la enfermedad con HAQ-DI, CDAI, SDAI, DAS28-VSG y DAS28-PCR en las semanas 0, 4 y 12.

Resultados. Incluimos 20 pacientes. Todos tuvieron actividad incrementada de caspasa-1 y NLRP3 en la semana 0, con disminución de actividad de caspasa-1 de manera muy importante en quienes recibieron CCH para la semana 12 ($p < 0.05$). En la semana 12, 2/9 pacientes en el grupo con MTX vs 6/10 en el grupo con MTX+CCH ($p < 0.05$) alcanzaron remisión o baja actividad por DAS28-VSG. A 12 semanas HAQ-DI se modificó -0.64 puntos en MTX vs -1.5 puntos MTX+CCH ($p < 0.05$).

Conclusiones. La información sugiere que la administración de CCH se asocia con disminución sostenida de la actividad de caspasa-1 y de la enfermedad, fenómeno que podría contribuir con disminución de inflamación en ARt. Desconocemos si lo anterior pudiera modificar cambios estructurales.



DEDICATORIAS

Este trabajo, sus resultados y todo lo que yo haga, siempre será para Aida, Francisco, Aida, Luis, Ximena, Güicho, Laura, Martijn, Annesophie, Paco y todos los que vengan por ser mi mayor inspiración y quienes a lo largo del camino me han acompañado en la distancia.



AGRADECIMIENTOS

Gracias a la vida por darme la oportunidad mas maravillosa de todas.

Gracias a mis pacientes que me permitieron ayudarles y me regalaron su tiempo para
promover mi crecimiento.

Gracias Dr. Carlos Abud Mendoza por recibirme con los brazos abiertos, apoyarme y
acompañarme en mi formación como reumatóloga.

Gracias familia, por perdonarme las ausencias y hacerme sentir que siempre estaba
presente.

Gracias Paco, por hacer las distancias mas cortas y ser el mejor compañero de vida que me
pudo haber tocado.

Gracias Lupe, America y Rocío, por escucharme, por acompañarme en tantas tardes de
risas, gracias por los consejos y su compañía.

Gracias Dr. Luis Llorente, por enseñarme que la investigación es un camino que existe y
que además puede ser muy divertido.

ANTECEDENTES

- **Artritis Reumatoide**

La artritis reumatoide ([AR]; Código ICD-10 M05, M06) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida cuyo órgano blanco es la membrana sinovial de las articulaciones diartroidales, tejido en el que se desarrolla sinovitis bilateral y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, misma que de persistir conduce a destrucción articular e incapacidad funcional muy severas.^{1,2}

Derivado de la presencia de diversos autoanticuerpos, preponderantemente factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra proteínas citrulinadas (anti-PCC), justificadamente la AR se clasifica como una enfermedad autoinmune.^{3,4}

Diversas estimaciones indican que la AR afecta al 1-2% de la población mundial y con mayor frecuencia a las mujeres,¹⁻⁴ situación que en un estudio con metodología COPCORD realizado en la población mexicana y que incluyó 19,213 individuos (68% mujeres) residentes en 5 áreas geográficas (Chihuahua, Nuevo León, Sinaloa, Yucatán y la Ciudad de México) reveló afectar al 1.6% de la población general.⁵

Patogénicamente la sinovitis característica de la enfermedad esta mediada por diversos grupos celulares que producen de manera excesiva numerosas citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1 α (IL-1 α), interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17), interleucina 18 (IL-18), etc.,^{3,4,6,7} conocimientos que han conducido al desarrollo de medicamentos dirigidos específicamente contra dichas moléculas y con los cuales es posible alcanzar mejoría de diverso grado, e incluso, en ocasiones observar remisión del padecimiento.⁸⁻¹¹ Además, otro avance muy significativo en el tratamiento de la AR ha sido la introducción de nuevos paradigmas de manejo como es el control estrictamente supervisado hasta lograr el objetivo principal del

tratamiento, la remisión de la enfermedad, estrategia integrada en la iniciativa *Treat to Target* (T2T).¹²⁻¹⁵ Adicionalmente se destaca que en la actualidad la monoterapia con metotrexato es aceptada como el tratamiento inicial en pacientes con AR de reciente diagnóstico, y de hecho, dicho medicamento se considera como el estándar de oro para el manejo de la enfermedad.^{1-3,11}

En fecha reciente se ha informado actividad incrementada del inflammasoma NLRP3 en células de sangre periférica de pacientes con AR, situación que contribuye a incrementar la producción de IL-1 β , hecho que condujo a los autores a postular que el bloqueo de dicho complejo citoplásmico podría impedir la producción excesiva de dicha citocina y eventualmente disminuir la inflamación.¹⁶ En el mismo orden de ideas se menciona que previamente se ha documentado que la colchicina (CCH), un fármaco con numerosas propiedades, predominantemente antiinflamatorias, tiene la capacidad de inhibir eficientemente *in vitro* el inflammasoma NLRP3,¹⁷ hecho que abre la puerta para poder valorar su empleo a corto plazo en pacientes con AR temprana (ARt), situación que fue explorada en el presente trabajo.

- **Papel del inflammasoma NLRP3 en AR**

Choulaki y colaboradores¹⁶ informaron en el 2015 actividad incrementada del inflammasoma NLRP3 en células de sangre periférica en pacientes con AR, en tanto que Yang y colaboradores,¹⁸ reportaron un año después, en un estudio que incluyó 48 pacientes con AR y 41 controles sanos, la existencia de correlación positiva entre la expresión del inflammasoma NLRP3 en neutrófilos y actividad de la enfermedad medida por DAS28-PCR, fenómeno que los autores enfatizan que deriva directamente de la actividad de caspasa-1 (enzima responsable de la conversión de pro IL-1 β y pro IL-18 a sus formas activas, ello es, IL-1 β e IL-18, es decir, los pacientes con AR y alta actividad de la enfermedad tuvieron mayor número de neutrófilos con actividad incrementada de caspasa-1.

Por otro lado, en modelos murinos de AR se ha demostrado la presencia de niveles elevados de IL-1 β acompañado de sobre expresión del inflammasoma NLRP3 y caspasa-1 activada en sinoviocitos similares a fibroblastos, situación que incrementó la inflamación y la fibrosis de la membrana sinovial.¹⁹

- **Bloqueo de IL-1 β con colchicina en el tratamiento de AR temprana**

Colchicina: naturaleza, metabolismo, mecanismo de acción, indicaciones y efectos adversos. La CCH, (del griego: *Κολχίς*, *Kolchís*), (S)-N-(5,6,7,9-tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzo [alfa] heptaleno-7-il) acetamida, fórmula molecular C₂₂H₂₅NO₆ (Figura 1), peso molecular 399.4 y código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) M04AC0,^{20,21} es un alcaloide extraído original y tradicionalmente de algunas plantas del género *Colchicum*: *Colchicum autumnale* (azafrán de la pradera), *Colchicum variegata*, *Gloria superba* (gloria lirio), producto el primero que de conformidad con el documento *De Materia Medica del médico griego Pedanius de Dioscórides* (40-90 d. C.) fue utilizado en el manejo de la gota desde 3000 años antes del primer siglo de nuestra era.²²

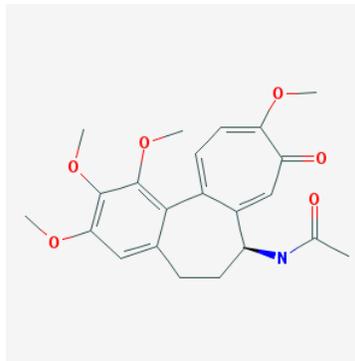


Figura 1. Estructura química de la colchicina.

Aislada por primera vez en 1820 por los químicos franceses P. S. Pelletier y J. Caventon,²² la CCH se ha empleado con gran éxito en el manejo y prevención de diversas enfermedades

inflamatorias agudas (ej. gota), sub-agudas (ej. pericarditis recidivante) y crónicas (ej. fiebre mediterránea familiar), así como, en muchos otros padecimientos (ej. enfermedad de Behçet, vasculitis necrosante, síndrome de Sweet, etc.).²²⁻²⁶

Brevemente, la CCH administrada por vía oral es rápidamente absorbida en el yeyuno e íleon alcanzándose biodisponibilidad de 47 ± 14 %.^{27,28} Después de su absorción 32% de la misma viaja unida con baja afinidad a la albúmina,²⁸ hecho que le permite amplia distribución tisular,²⁹ incluidos ciertos grupos celulares como los leucocitos, grupo en donde alcanza mayor concentración en los granulocitos que en los mononucleares.²⁹ Con vida media de 4 a 49 horas en plasma y de 41-46 horas en los leucocitos, la CCH es eliminada fundamentalmente por la bilis y heces; así, una vez en la luz intestinal las células del revestimiento superficial regulan su extrusión a través de la molécula de transporte ABCB1 de la familia de la glicoproteína P y la enzima CYP3A.³⁰ No obstante, 10-25% de la CCH es eliminada sin cambios por la vía renal a través de filtración glomerular y secreción tubular.^{29,31}

Posterior a la demostración inicial de que la CCH tiene potentes propiedades anti-mitóticas,³² se ha informado que la misma posee diversos efectos biológicos que explican tanto sus beneficios como sus efectos adversos. El más importante de todos es su capacidad para unirse a la región carboxilo terminal de la tubulina beta,³³ proceso a través del cual impide la polimerización de los microtúbulos,³⁴ hecho derivado de lo cual la CCH bloquea numerosas funciones celulares, entre ellas el transporte y secreción de citocinas (ej. IL-1 β) y quimiocinas, migración celular (ej. polimorfonucleares), bloqueo de la adhesión celular e inhibición de la división celular por arresto del huso mitótico de las células durante la metafase.^{30,31,34-39}

Por último se destacan dos aspectos relevantes: primero, cuando utilizada en sujetos con función hepática y renal normal, incluso durante décadas, la administración de 1-2 mg diarios de CCH es bastante segura.^{35,40,41} No obstante, su empleo se asocia a efectos

gastrointestinales adversos hasta en el 10-15% de los individuos, principalmente diarrea, cólicos y vómito, la mayoría de las veces auto-limitados y que conducen al paciente a su suspensión, y los cuales en ocasiones pueden ser controlados simplemente con la reducción de la dosis.^{26,42-44} Segundo, como se menciona más adelante, el empleo de CCH con otros medicamentos que comparten las mismas vías metabólicas debe ser vigilado estrechamente a fin de evitar efectos adversos potencialmente serios.

Efectos de la colchicina en la producción de IL-1 β . En el 2006 Martinon y colaboradores,¹⁷ demostraron que la CCH es un potente inhibidor *in vitro* del inflammasoma NLRP3 cuando activado por cristales de ácido úrico, efecto derivado de lo cual se bloquea eficientemente la producción de IL-1 β , citocina que como se ha mencionado se encuentra elevada en pacientes con AR y su presencia se ha correlacionado con activación de diversos grupos celulares como leucocitos, células endoteliales y fibroblastos sinoviales, activación de osteoclastos y producción de enzimas por parte de los condrocitos.^{3,6,7}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pese a sus beneficios inequívocos, el tratamiento inicial con MTX no siempre es suficiente para alcanzar la remisión de la enfermedad en los pacientes con AR establecida, hecho que ha sido evidenciado en diversos trabajos, entre otros el estudio TICORA,¹² y el estudio BeSt.⁴⁵ Por su parte, de acuerdo con lo reportado en un trabajo multicéntrico reciente en ARt, la monoterapia con MTX logra alcanzar remisión en el 44% de los pacientes,⁴⁶ cifra un poco mayor a lo informado en un trabajo previo en el que la remisión con monoterapia a base de dicho fármaco solo se alcanzó en el 29.77% de los pacientes con ARt.⁴⁷ Por lo anterior, es evidente que es necesario continuar la búsqueda de alternativas terapéuticas efectivas y accesibles para el paciente.

Por otro lado, hasta la fecha no ha habido estudios que analicen de manera apropiada las propiedades de CCH administrada por vía oral sobre la expresión y actividad del inflammasoma NLRP3 en pacientes con ARt, situación que representa uno de los objetivos del presente trabajo.

Por último, como se ha mencionado en México la AR afecta al 1.6% de la población general,⁵ situación que se asocia con incremento en morbilidad y mortalidad, y adicionalmente representa una enfermedad generadora de grandes costos directos e indirectos.⁴⁸



JUSTIFICACIÓN

En virtud de que el bloqueo de la IL-1 β ha sido utilizado con gran éxito en numerosas patologías clínicas que se acompañan de inflamación, entre otras enfermedades reumáticas como la gota y algunas enfermedades auto-inflamatorias hereditarias como la fiebre mediterránea familiar,²²⁻²⁶ el presente trabajo está encaminado a explorar la utilidad de la CCH, un inhibidor del inflamasoma NLRP3 (y por tanto de la IL-1 β)¹⁷ en pacientes con ARt, situación a lo que cabe agregar que la CCH es un medicamento de costo accesible, generalmente bien tolerado y que no tiene interacciones con los medicamentos utilizados usualmente en pacientes con AR.

Por otro lado, en una revisión sistemática de la literatura, no encontramos ningún estudio similar que reporte los objetivos planteados en este trabajo.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Reumatología

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede la adición de colchicina al tratamiento estandar de la artritis reumatoide temprana modificar la expresión de inflamasoma NLRP3?



HIPÓTESIS

La CCH administrada por vía oral en combinación con MTX (MTX+CCH) puede modificar la expresión y actividad del inflamasoma NLRP3 al compararlo con MTX en pacientes con ART.



OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar durante 3 meses la expresión del inflammasoma NLRP3 en pacientes que cumplan con los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR,⁴⁴ y que reciban CCH en combinación con MTX vs los pacientes que reciban únicamente monoterapia con MTX.

Objetivos específicos

- Medir la expresión de inflammasoma NLRP3 en pacientes con AR que reciban tratamiento con MTX+CCH al inicio y en los meses 1 y 3 del seguimiento.
- Medir la expresión de inflammasoma NLRP3 en pacientes con AR que reciban tratamiento con MTX al inicio y en los meses 1 y 3 del seguimiento.
- Comparar la expresión del inflammasoma NLRP3 en pacientes que reciban CCH + MTX vs solo MTX.

Objetivos secundarios

- Medir la actividad de la enfermedad por DAS28 en pacientes con AR que reciban tratamiento con MTX+CCH
- Medir la actividad de la enfermedad por DAS28 en pacientes con AR que reciban tratamiento con MTX al inicio y en los meses 1 y 3 del seguimiento.
- Comparar la eficacia del tratamiento con colchicina + MTX Vs solo MTX
- Determinar la tolerancia a CCH administrada por vía oral en pacientes con AR a través de una encuesta realizada por el médico tratante en los meses 1 y 3 del seguimiento.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, abierto, con asignación al azar, seguimiento a 4 y 12 semanas en un solo centro que evaluó el efecto de CCH en combinación con MTX sobre calidad de vida medida con HAQ-DI, así como actividad de la enfermedad por CDAI, SDAI, DAS28VSG, DAS28PCR y actividad del inflammasoma NLRP3, en pacientes con ARt en comparación con monoterapia con MTX. El estudio fue realizado de acuerdo con la actualización del 2008 de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética en la investigación de la institución.

- **Pacientes.** Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años de edad que cumplieran los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR,⁴⁹ con menos de 12 meses con síntomas, que no hubieran recibido fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), que requirieran tratamiento para la enfermedad y otorgaran su consentimiento informado para participar en el estudio.

- **Tratamiento.** Se asignaron al azar, en relación 1:1 para recibir dos opciones de tratamiento:
 1. Monoterapia con MTX en dosis de 15 mg a la semana.

 2. MTX en dosis de 15 mg a la semana en combinación con 1.5 mg de CCH al día.

La CCH se suspendió al término del protocolo (12 semanas). Como el MTX corresponde al tratamiento usual para la AR se continuó y en todos los casos se ajustó el tratamiento según las necesidades individuales de cada paciente.

- **Medicamentos concomitantes.** No se permitió el uso de otros FARME diferentes a MTX. Todos los pacientes recibieron dosis estable de prednisona (2.5mg/día), ácido fólico y vitamina D, y algunos de ellos emplearon antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por demanda u omeprazol.
- **Seguimiento.** Se dio seguimiento a los pacientes posterior a 4 y 12 semanas de iniciar el tratamiento y se tomaron muestras para medir actividad y expresión del inflammasoma NLRP3 en sangre periférica. Clínicamente el mismo día de la toma de la muestra de sangre se evaluó calidad de vida con HAQ-DI y se midió actividad de la enfermedad por CDAI, SDAI, DAS28VSG y DAS28PCR.
- **Procedimientos.** Posterior a la firma de consentimiento informado se realizó asignación al azar en uno de los dos grupos de tratamiento. Se tomaron 30 ml de sangre periférica de manera inicial y a las 4 y 12 semanas de seguimiento. Se midió expresión del inflammasoma NLRP3 por citometría de flujo de dos colores (Células CD14⁺NLRP3⁺), actividad de caspasa-1 con kit colorimétrico y espectrofotómetro a una longitud de onda de 405 nm. Al momento de la inclusión, 4 y 12 semanas se realizó evaluación de calidad de vida por HAQ-DI y se valoró la actividad de la enfermedad mediante CDAI, SDAI, DAS28VSG y DAS28PCR. Todas las evaluaciones clínicas fueron realizadas por un reumatólogo diferente al investigador principal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión.** Pacientes de 18 a 70 años que cumplieron los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de la AR,⁴⁹ con menos de 12 meses con síntomas que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio.
- **Criterios de exclusión:**
 1. Pacientes previamente tratados con FARME.

2. En virtud de que la CCH tiene diversas interacciones medicamentosas por diferentes mecanismos, entre ellas: a) con fármacos que inhiben la enzima CYP3A4 (ej. claritromicina, ketoconazol, eritromicina) misma que es la principal vía de su eliminación hepática;⁵⁵⁻⁵⁹ b) con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp) (ej. ciclosporina A, sunitinib, amitriptilina),^{55,60} c) por mecanismos no definidos (ej. disrupción del citoesqueleto) con algunos hipolipemiantes (ej. simvastatina, flivastatina, gemfibrosil) y con otros fármacos mencionados en la Tabla 1, se excluyeron pacientes que los consumieran.⁵⁵⁻⁶⁶

3. Mujeres embarazadas, mujeres en edad reproductiva que no cuenten con anticoncepción apropiada, receptores de trasplantes de órganos, pacientes infectados con VIH, pacientes bajo quimioterapia y pacientes que reciban alguno de los fármacos que se anotan en la Tabla 1, mismos que se vigilara que no sean administrados durante toda la duración del estudio; incluso, si el paciente requiriera forzosamente alguno de ellos para el tratamiento de algún problema específico que surgiera durante el estudio, saldrá del estudio.

Tabla 1. Medicamentos que no deben recibir los pacientes para ser incluidos en el estudio.

Antiarrítmicos: amiodarona, propafenona
Antibióticos: claritromicina, eritromicina
Antidepresivos: fluoxetina, paroxetina, amitriptilina
Antihipertensivos: nicardipina, verapamil, diltiazem
Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol
Antiretrovirales: indinavir, nevirapin, zalcitabina, zidovudina, zalcitabina, zidovudina, zalcitabina, zidovudina
Hipolipemiantes: estatinas (ej. atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina), gemfibrozil
Inmunosupresores: ciclosporina A, tacrolimus
Quimioterapia: vincristina, vinblastina, doxorubicina
Otros: tamoxifen, sunitinib

- **Criterios de eliminación:**

1. Cualquier violación del protocolo original.
2. Eventos adversos graves asociados al tratamiento.
3. Pacientes que requieran uno o más de los fármacos mencionados en la Tabla 1.

VARIABLES

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Expresión de inflamasoma NALP3	Unidades de anticuerpo intracelular anti-NALP3 medidas por citometría de flujo	0-∞	UI	Cuantitativa Continua
Independiente				
Tratamiento con Colchicina	Administración del colchicina 1.5 mg al día	Si/No	No aplica	Dicotómica



TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que no se conocen los efectos de la CCH sobre inflammasoma NLRP3 ni actividad de la enfermedad en pacientes con ART se realizó un estudio exploratorio con 10 pacientes en cada grupo.

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Tabla de números aleatorios

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los valores anotados en las tablas se expresan como promedio \pm desviación estándar analizados mediante la prueba U de Mann-Whitney. En su caso, cuando específicamente indicado, fue utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La significancia estadística se definió cuando la p fue <0.05 .

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” el 23 de febrero del 2017 y cuenta con número de registro: 11-17 Investigación con riesgo mínimo; se anexa consentimiento informado.

FINANCIAMIENTO

El estudio fue financiado por el investigador y los asesores.

A los pacientes que firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio, se les otorgó el medicamento (MTX y/o CCH) por el tiempo de duración del estudio (12 semanas).

RESULTADOS

- **Pacientes.** Se reclutaron 20 pacientes consecutivos que se presentaron a la consulta externa de Reumatología y se asignaron de manera aleatoria con relación 1:1, a uno de los dos grupos de tratamiento, monoterapia con MTX vs MTX+CCH. Las características demográficas, de la enfermedad y serológicas fueron similares en ambos grupos y se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio.			
	MTX	MTX+CCH	Valor p
Sexo			
Hombres- <i>n</i>	1	1	
Mujeres - <i>n</i>	9	9	
Edad – años \pm DE	48 \pm 12.85	47.1 \pm 7.69	0.62
Tabaquismo - <i>n</i>	5	4	0.72
Tiempo con síntomas – semanas	20.8 \pm 13	17.7 \pm 13.5	0.62
Seropositividad - <i>n</i>	6	6	
Factor Reumatoide – <i>n</i>	6	5	0.72
anti-PCC – <i>n</i>	5	4	0.72

Expresión y actividad del inflammasoma NLRP3 y actividad de caspasa-1. De manera inicial todos los pacientes tuvieron actividad basal incrementada del inflammasoma NLRP3 y caspasa-1 y aquellos que recibieron MTX+CCH mostraron disminución importante y significativa de la actividad de NLRP3 (células CD14⁺NLRP3⁺) en la semana 12 mediante la prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$), asociado con disminución altamente significativa de la actividad de caspasa-1 por colorimetría (Tabla 3).

Tabla 3. Actividad y expresión del inflammasoma NLRP3 y caspasa-1 en semanas 0, 4 y 12

	Semana 0		Valor p	Semana 4		Valor p	Semana 12		Valor p
	MTX	MTX+CCH		MTX	MTX+CCH		MTX	MTX+CCH	
Células CD14 ⁺ NLRP3 ⁺ - %	30.63 ± 11.5	27.06 ± 7.85	0.47	25.95 ± 11.56	23.59 ± 5.39	0.9	26.12 ± 14.7	17.48 ± 4.34	0.1*
Inmunofluorescencia CD14 ⁺ NLRP3 ⁺	576.8 ± 267.35	514.9 ± 252.44	0.62	477.5 ± 171.2	384.7 ± 224.34	0.17	402.6 ± 236.99	319.8 ± 201.7	0.3
Actividad de caspasa-1 - nm	0.572 ± 0.159	0.463 ± 0.243	0.27	0.396 ± 0.136	0.218 ± 0.124	0.01	0.300 ± 0.176	0.120 ± 0.07	0.005

Resultados expresados como promedio ± desviación estándar; análisis por U de Mann-Whitney considerándose significativo cuando p < 0.05.
*p < 0.05, comparado con Semana 0 (prueba de Wilcoxon)

- Calidad de vida y actividad de la enfermedad.** En la semana 12 del seguimiento el puntaje HAQ-DI disminuyó -0.64 en el grupo que recibió MTX y -1.5 puntos en pacientes que recibieron MTX+CCH (p < 0.05). Para entonces seis de los pacientes con MTX+CCH (60%) mostraron remisión o baja actividad de la enfermedad (CDAI, SDAI, DAS28VSG, DAS28PCR), mientras que solo dos de los pacientes que recibieron monoterapia con MTX (20%) mostraron el mismo estatus (p < 0.05), (Tabla 4).

Tabla 4. Desenlaces clínicos medidos en las semanas 0, 4 y 12

	Semana 0		Valor p	Semana 4		Valor p	Semana 12		Valor p
	MTX	MTX+CCH		MTX	MTX+CCH		MTX	MTX+CCH	
HAQ-DI	1.39 ± 0.65	1.7 ± 0.4	0.49	0.85 ± 0.5	0.82 ± 0.46	1	0.75 ± 0.62	0.19 ± 0.12	0.02
CDAI	39.72 ± 11.94	43.08 ± 9.60	0.4	27 ± 10.3	23.3 ± 5.36	0.2	21.72 ± 11.7	10.6 ± 7.3	0.04
SDAI	42.83 ± 12.9	47.25 ± 10.59	0.4	28.5 ± 10.8	24.87 ± 5.73	0.21	23.51 ± 12.66	10.85 ± 7.5	0.03
DAS28VSG	6.24 ± 0.79	5.88 ± 0.35	0.91	5.05 ± 0.8	4.64 ± 0.71	0.3	4.59 ± 1.14	3.09 ± 1.6	0.03
DAS28PCR	5.53 ± 0.59	5.51 ± 0.53	0.65	4.79 ± 1	4.07 ± 0.42	0.22	4.06 ± 1.34	2.93 ± 1.1	0.01

Resultados expresados en promedio ± desviación estándar; análisis por U de Mann-Whitney considerándose significativo cuando p < 0.05.

- Seguridad.** Solo dos pacientes con MTX+CCH tuvieron diarrea que cedió al disminuir la dosis de CCH a 1mg/día.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que el pronóstico y desenlace de la AR se han modificado sustancialmente en las últimas dos décadas, hecho derivado fundamentalmente de tres tipos de abordajes diferentes: primero, la introducción al arsenal terapéutico de la terapia biológica dirigida contra blancos terapéuticos específicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (ej. infliximab,⁶⁷ etanercept,⁶⁸ adalimumab,⁶⁹ certolizumab pegol⁷⁰ y golimumab⁷¹), bloqueo de IL-1 (ej. anakinra),⁷² bloqueo de la activación de células T (ej. abatacept),⁷³ bloqueo de la IL-6 (ej. tocilizumab),⁷⁴ anticuerpos monoclonales anti-CD20 (ej. rituximab);⁷⁵ segundo, optimización del empleo de FARME tradicionales como MTX, hidroxicloroquina (HCQ) y sulfasalazina (SSZ), particularmente cuando empleados a dosis apropiadas y de manera combinada;^{76,77,78,79,80} tercero, el desarrollo y aceptación prácticamente generalizada del paradigma T2T que establece que el objetivo principal del tratamiento de la AR es la inducción de remisión,^{14,15} la realidad es que el manejo de la AR continua siendo en un verdadero reto clínico en un buen número de casos, situación que ha conducido a seguir investigando nuevos recursos terapéuticos, entre ellos los inhibidores de cianasas (ej. Tofacitinib,⁸⁰ baricitinib⁸¹), fármacos que si bien se suman a los avances referidos, continúan siendo insuficientes en la práctica clínica cotidiana, motivo por lo que es necesario continuar investigando otros recursos que coadyuven a alcanzar el objetivo del esquema T2T, la inducción de remisión de la AR, preferentemente a un costo accesible para la inmensa mayoría de los pacientes.

La ART representa una ventana de oportunidad y también se han propuesto cambios con respecto a su tratamiento, ello es: diagnóstico precoz, inicio de FARME temprano y control estricto de la actividad inflamatoria. El tratamiento inicial con MTX continúa siendo la piedra angular, sin embargo, es bien conocido que únicamente un 20-30% de los pacientes alcanzan remisión con monoterapia, motivo por el que se han comparado diversos esquemas, un ejemplo de lo anterior es el meta análisis publicado por Mazouyès y

colaboradores en el que se compara el tratamiento triple combinado (MTX, SSZ e HCQ) con FARME biológico (FARMEb) y se encuentran desenlaces clínicos similares en ambos grupos en el seguimiento a 2 años y ventajas con respecto a desenlaces radiográficos en pacientes que recibieron FARMEb.⁷⁹

En otro orden de ideas, es bien conocido que IL-1 β se encuentra presente en todas las fases de la enfermedad y que tiene un papel importante en el desarrollo de la inflamación sinovial característica de la enfermedad, así como, de participar en la resorción ósea y cartilaginosa, eventos que condicionan alteraciones anatómicas y estructurales a mediano y largo plazo. Además, estudios *in vitro* y en modelos animales han demostrado sinergismo entre las funciones desempeñadas por IL-1 β y FNT- α , sobre todo en artropatía inflamatoria en donde ambas citocinas son producidas por monocitos y macrófagos activados por factores solubles y/o por contacto directo con células T.^{82, 83, 84}

Cabe mencionar que el uso de CCH como monoterapia en pacientes con AR se informó por primera vez por Zuckner en 1962, trabajo que fue diseñado para evaluar la confiabilidad como prueba terapéutica de la CCH como herramienta de diagnóstico para diferenciar la gota de otras formas de artritis. En dicho estudio se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de AR con 6.6 años promedio de evolución diagnosticados conforme a los criterios de la American Rheumatism Association vigentes en ese momento, mismos que recibieron las dosis recomendadas en la época para ataque agudo de gota (hasta 7.2 mg/día), hecho que condicionó eventos adversos importantes en un buen número de enfermos. Pese a ello, casi la tercera parte de los pacientes tuvieron inicialmente respuesta adecuada consistente en mejoría transitoria de los síntomas de la AR, concluyéndose que era cuestionable que la respuesta a CCH como prueba terapéutica fuera útil para el diagnóstico de gota.⁸⁵

Por su parte, la utilidad de la CCH en la AR también ha sido reportada para el manejo de algunos casos anecdóticos,^{86, 87} y pequeñas series de pacientes con nodulosis reumatoide asociada/atribuida al empleo de MTX.⁸⁸

En otro orden de ideas se destaca que en años recientes se ha informado que la CCH es útil para prevenir eventos cardiovasculares, específicamente infarto del miocardio y mejoría de la supervivencia y la función ventricular después del mismo, tanto en modelos murinos⁸⁹ como en población general en alto riesgo,^{90,91} hechos que en conjunto sugieren que es deseable evaluar de manera más extensa la utilidad de la CCH en el manejo integral de la AR, situación en la cual, adicionalmente a la mejoría de la actividad de la enfermedad observada en el pequeño número de pacientes informados en este trabajo, podría quizás ser de utilidad en paciente con AR establecida quienes con cierta frecuencia tiene un desenlace fatal secundario a procesos cardiovasculares.^{92,93,94,94} De los estudios realizados en humanos se enfatiza el de Nidrof y colaboradores, quienes en un ensayo clínico controlado en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente estable informaron que la adición de 0.5 mg/día de CCH al tratamiento convencional para enfermedad cardiovascular, resultó en disminución de al menos 30% de síndrome coronario agudo y/o evento vascular cerebral.⁹⁶

Reconocemos que nuestro trabajo tiene varias limitantes como es su naturaleza abierta, el número reducido de casos y el breve período de observación a 12 semanas que no permite valorar el impacto en el daño articular estructural. No obstante, consideramos que nuestros resultados justificadamente abren la puerta para la realización de estudios adicionales que cubran dichas deficiencias, ello es, realizar trabajos aleatorizados de manera ciega, con mayor número de pacientes, tanto en ART como en AR establecida y por períodos de observación más prologados, aspecto este último crucial a fin de definir apropiadamente si la mejoría observada en nuestros pacientes se sostiene en el largo plazo, máxime considerando que actualmente se sabe, derivado sobre todo de los estudios en pacientes con FMF, que el uso de CCH en dosis de 1 a 2 mg al día es bastante seguro y solo se asocia en lo general con eventos adversos leves a nivel gastrointestinales del orden del 10-20% de los pacientes, cifra semejante a lo observado en nuestros casos.



CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de este trabajo representan una propuesta de tratamiento novedosa, eficaz y de bajo costo para los pacientes con ARt, ya que se demuestra de manera objetiva que la adición de CCH en dosis bajas a la monoterapia con MTX en pacientes con ARt disminuye de manera significativa el puntaje HAQ-DI y la actividad de la enfermedad medida por CDAI, SDAI, DAS28VSG y DAS28PCR, situaciones que consideramos derivan de la disminución de la expresión y actividad de inflammasoma NLRP3 al encontrarse menor porcentaje de células CD14⁺NLRP3⁺ y disminución de la actividad de caspasa-1 altamente significativa ($p < 0.05$), uno de los blancos terapéuticos del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659-72.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
4. Jalil SF, Arshad M, Bhatti A, Ahmad J, Akbar F, Ali S, et al. Review - Rheumatoid arthritis: What have we learned about the causing factors?. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:629-45.
5. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3-8.
6. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2016;455:161-71.
7. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8.
8. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ*. 2015;351:h3658.
9. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2015;9:35-43.
10. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Konttinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0119683.
11. Abud-Mendoza C, Grupo Mexicano de Estudio de Manejo Integral de la Artritis Reumatoide. Consideraciones a las recomendaciones terapéuticas para la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11:193-5.
12. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.

13. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl 3:iii56-60.
14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
15. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:276-89.
16. Choulaki C, Papadaki G, Repa A, Kampouraki E, Kambas K, Ritis K, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:257.
17. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-41.
18. Yang Z, Cao J, Yu C, Yang Q, Zhang Y, Han L. Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome independent manner. *Joint Bone Spine.* 2016;83:282-9.
19. Li Y, Zheng JY, Liu JQ, Yang J, Liu Y, Wang C, et al. Succinate/NLRP3 inflammasome induces synovial fibroblast activation: therapeutic effects of clematichinenoside AR on arthritis. *Front Immunol.* 2016;7:532.
20. Colchicine – Substance Summary (SID 134338491) Consultado el 26 de abril del 2016 y disponible en:
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=134338491&loc=es_rss
21. Anatomical Therapeutic Chemical: Consultado el 26 de abril del 2016 y disponible en:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/),http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
22. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope?. *Eur Heart J.* 2009;30:532-9.
23. Ahern MI, Reid C, Gordon TP. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med.* 1987;17:301-4.
24. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the

- first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060-8.
25. Alam M, Kayani WT, Bandiali SJ, Shahzad SA, Huang HD, Virani SS, et al. Impact of colchicine on pericardial inflammatory syndromes -- an analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2012;161:59-62.
 26. Imazio M, Brucato A, Forno D, Proclemer A, Todd D, Blomström-Lundqvist C, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2012;98:1078-82.
 27. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:874-83.
 28. Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, Scherrmann JM. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32:429-32.
 29. Chappey ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:360-7.
 30. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:411-9.
 31. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:218-27.
 32. Richards OW. Colchicine stimulation of yeast growth fails to reveal mitosis. *J Bacteriol.* 1938;36:187-95.
 33. Sackett DL, Varma JK. Molecular mechanism of colchicine action: induced local unfolding of beta-tubulin. *Biochemistry.* 1993;32:13560-5.
 34. Malawista SE, Bensch KG. Human polymorphonuclear leukocytes: demonstration of microtubules and effect of colchicine. *Science.* 1967;156:521-2.
 35. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:48-59.
 36. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:252-6.

37. Caviston JP, Holzbaur EL. Microtubule motors at the intersection of trafficking and transport. *Trends Cell Biol.* 2006;16:530-7.
38. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med.* 2010 ;21:503-8.
39. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 (4 Suppl 67):S77-86.
40. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34:973-7.
41. Emerson BT. The management of gout. *N Engl J Med.* 1996;334:445-51.
42. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, Rodríguez de la Serna A, Shoenfeld Y, Bayes-Genis A, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation.* 1998;97:2183-5.
43. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy -- classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res.* 2001;6:150-60.
44. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1987-91.
45. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, C van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005.;52:3381-90.
46. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388:343-355.
47. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine

- to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374:459-66.
48. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura Ríos L, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex*. 2008. 144;3:225-231.
49. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
50. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:117-21.
51. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
52. Aletaha D, Stamm T, Smolen JS. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004:111.
53. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995, 38:44-48.
54. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40.

55. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2226-37.
56. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:407-14.
57. Todd BA, Billups SJ, Delate T, Canty KE, Kauffman AB, Rawlings JE, et al. Assessment of the association between colchicine therapy and serious adverse events. *Pharmacotherapy.* 2012;32:974-80.
58. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben-Chetrit E. Acute colchicine intoxication--possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol.* 1992;19:494-6.
59. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291-300.
60. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol.* 2003;16:421-5.
61. Kim JB, Kim S, Yoon SY, Lee T, Lee YS, Kwon HS, et al. Colchicine-induced rhabdomyolysis caused by interaction with clarithromycin in a patient with Behçet disease. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:453-4.
62. Bouquié R, Deslandes G, Renaud C, Dailly E, Haloun A, Jolliet P. Colchicine-induced rhabdomyolysis in a heart/lung transplant patient with concurrent use of cyclosporin, pravastatin, and azithromycin. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:28-30.
63. Abodunde OA, LevakaVeera RR, Desai R, Nweke N, Berrou M. Colchicine toxicity precipitated by interaction with sunitinib. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:243-5.
64. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1368-9.
65. Atmaca H, Sayarlioglu H, Külah E, Demircan N, Akpolat T. Rhabdomyolysis associated with gemfibrozil-colchicine therapy. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1719-21.

66. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:266-8.
67. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:1105-10.
68. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997;337:141-7.
69. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
70. Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319-29.
71. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-96.
72. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2196-204.
73. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1470-9.

74. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
75. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
76. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-91.
77. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369:307-18.
78. Sethi MK, O'Dell JR. Combination conventional DMARDs compared to biologicals: what is the evidence?. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:183-8.
79. Mazouyès A, Clay M, Bernard AC, Gaudin P, Baillet A. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2017;84:563-70.
80. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1895-905
81. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):333-40.
82. Schiff MH. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:103-8.

83. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton RM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;ii:706–9.
84. Dayer JM, Bresnihan B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. [Arthritis Rheum.](#) 2002;46:574-8.
85. Zuckner J. Responses to colchicine therapeutic trial in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1962; 267:682-6.
86. Williams FM, Cohen PR, Arnett FC. Accelerated cutaneous nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 2):359-62.
87. Abraham Z, Rozenbaum M, Rosner I. Colchicine therapy for low-dose-methotrexate-induced accelerated nodulosis in a rheumatoid arthritis patient. *J Dermatol.* 1999;26:691-4.
88. Merrill JT, Diakolios C, Goodman S, Dinu A, Shen C, Lahita RG, et al. Inhibition of methotrexate-induced rheumatoid nodulosis by colchicine: evidence from an in vitro model and regression in 7 of 14 patients. *J Clin Rheumatol.* 1997;3:328-33.
89. Fujisue K, Sugamura K, Kurokawa H, Matsubara J, Ishii M, Izumiya Y, et al. Colchicine improves survival, left Ventricular Remodeling, and Chronic Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. *Circ J.* 2017;81:1174-1182.
90. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011047.
91. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10.
92. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1996–2001.



93. Lindhardtsen JO, Ahlehoff O, Gislason GH, *et al.* . The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929–34.
94. Aviña-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, *et al.* .Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;70:1524–9.
95. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1396-1404
96. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 29;61(4):404-10.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Jun- Sept 2016	Oct- 2016	Nov- 2016	Dic- 2016	Ene- 2017	Feb- 2017	Mar- 2017	Abr- 2017	May- 2017	Jun- 2017	Jul- 2017	Ago- 2017	Sept- 2017	Oct- 2017	Nov- 2017	Dic- 2017
Búsqueda bibliográfica	X															
Presentación del anteproyecto		X														
Recolección de pacientes			X	X	X	X	X									
Medición de marcadores de inflamación			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Seguimiento				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis e interpretación de la información									X					X	X	
Redacción de informe																X
Revisión de informe																X



ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE COLCHICINA CON METOTREXATO vs
SOLO METOTREXATO EN LA MODIFICACION DE LA EXPRESIÓN DE
INFLAMASOMA NALP3 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
TEMPRANA. ESTUDIO EXPLORATORIO. (FEBRERO 2017 , VERSIÓN 2)

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con:

Dra. Dolores Ramos Bello

Departamento Reumatología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el celular: (55) 45 10 12 09 el cual se encuentra disponible 24 horas; o bien con la

Dra. María del Carmen Esmer Sánchez, Presidenta del Comité de Ética en Investigación Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290, Tel. (444) 8 34 27 01, Ext. 1710

INTRODUCCIÓN:

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

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

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

informe X

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

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.

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

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

El Hospital Central “Dr: Ignacio Morones Prieto” le invita a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Comparar la utilidad del tratamiento con colchicina en combinación con metotrexato o metorexato solo en el tratamiento de la artritis reumatoide . La duración del estudio es: 6 meses. El número aproximado de participantes será: de 20 (10 pacientes en cada grupo). Usted fue invitado al estudio debido a que cumple con los criterios establecidos para el diagnóstico de artritis reumatoide.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El tratamiento que será evaluado es: Colchicina 1.5 mg al día más metotrexato 15 mg a la semana vía oral y será comparado contra: Metotrexato 15 mg a la semana (El aprobado de manera inicial para el tratamiento de la enfermedad,). Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es de 50%. Su participación en el estudio consiste en asistir de manera mensual a la consulta externa de reumatología para cita de seguimiento y se le asignará un grupo de tratamiento (Colchicina+ metotrexato o metotrexato solo) durante tres meses, en horario que no interfiera con sus actividades laborales, así como toma de una muestra de sangre venosa al inicio, al mes y a los tres meses del estudio. Las responsabilidades de los participantes incluyen: Asistir de manera puntual a sus citas, apego al tratamiento dietético y/o farmacológico, informar cambios realizados en el tratamiento o consumo de otros fármacos, informar efectos adversos o cualquier eventualidad ligada al protocolo.

RIESGOS E INCONVENIENTES

La colchicina a dosis de 1-2 mg diarios, cuando utilizada en sujetos con función hepática y renal normal, incluso durante décadas, es bastante segura. No obstante, su empleo se asocia a efectos gastrointestinales adversos en el 10-15% de los individuos, principalmente diarrea, cólicos y vómito, la mayoría de los veces auto-limitados que conducen al paciente a su suspensión, mismos que en ocasiones pueden ser controlados con la reducción de la dosis o suspensión de la misma. El empleo de colchicina con otros medicamentos que comparten las mismas vías metabólicas debe ser vigilado estrechamente a fin de evitar efectos adversos potencialmente serios, por lo que el uso de cualquier medicamento deberá ser informado al investigador.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

El investigador custodiara toda la información del protocolo con la finalidad de garantizar la confidencialidad y privacidad de los participantes.

BENEFICIOS POTENCIALES

El empleo de colchicina mas metotrexato o metotrexato solo podría mejorar en el corto plazo la inflamación y el dolor asociados a su enfermedad. Además, la búsqueda de nuevos tratamientos en la población, podría permitir desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con esto hacer un tratamiento más personalizado de esta enfermedad.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se le hará pago alguno por su participación en el estudio. En caso de que usted acepte participar en el estudio, se le proporcionará el tratamiento con metotrexato o colchicina durante el tiempo del estudi (3 meses).

COMPENSACION

Si sufre efectos adversos como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por efectos adversos. El Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" no brinda ningún tipo adicional de compensación económica para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio y recibir el tratamiento habitual para su enfermedad.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es VOLUNTARIA. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si existiera cualquier violación a lo descrito anteriormente.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si existieran efectos adversos graves asociados al tratamiento con colchicina y éstos superen sus beneficios. Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son toma de una muestra de sangre venosa periférica y firma de revocación del consentimiento informado.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 3 años, bajo llave.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

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

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

El Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” aprobaron la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueban y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Hospital. Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información



personal serán eliminados antes de usar los datos.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos: Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre venosa periférica) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal Firma del representante legal
Fecha
(si aplica)

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha
que explicó el documento



Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha
Relación con el
participante: _____
Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2
Fecha
Relación con el
participante: _____
Dirección: _____

Escala de actividad de la enfermedad (DAS28)

DISEASE ACTIVITY SCORE 28				
	DOLOROSA/SENSIBLE		INFLAMACION	
	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA
Hombro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Codo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muñeca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metacarpofalángica 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metacarpofalángica 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metacarpofalángica 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metacarpofalángica 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metacarpofalángica 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interfalángica proximal 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interfalángica proximal 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interfalángica proximal 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interfalángica proximal 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interfalángica proximal 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rodilla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total sensibles	<input type="checkbox"/>		Total hinchadas	<input type="checkbox"/>

Evaluación global de la enfermedad por el paciente.

Estimado paciente, teniendo en cuenta todas las formas en que la artritis lo afecta, evalúe con la siguiente escala ¿ Como lo está afrontando ?

0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10
Muy bien											Muy mal									