





**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**TESIS DOCTORAL**

**FACTORES PSICOSOCIALES DIFERENCIALES DE  
GÉNERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU  
INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA  
ENFERMEDAD.**

**ELENA AURRECOECHEA AGUINAGA**  
**SANTANDER 2017**



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**TESIS DOCTORAL**

**FACTORES PSICOSOCIALES DIFERENCIALES DE  
GÉNERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU  
INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA  
ENFERMEDAD.**

ELENA AURRECOECHEA AGUINAGA

**DIRECTORES:**

**JAIME CALVO ALEN**

**JAVIER LLORCA DÍAZ**





*Jaime Calvo ALEN, Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Universitario ARABA y Doctor en Medicina y Cirugía, y Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria*

**CERTIFICAN:**

*Que el trabajo titulado **FACTORES PSICOSOCIALES DIFERENCIALES DE GÉNERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD** que presenta **D.ª Elena Aurrecoechea Aguinaga** para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

*Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a uno de marzo de dos mil diecisiete.*



*Para los pilares de mi vida, mi marido Manu, mis hijos Manu y Pablo y mis padres,  
con todo mi amor.*

*Voluntatis, Humilitas, et Perseverantia*



# AGRADECIMIENTOS

A Jaime Calvo, porque siempre ha creído en mí, por su contagioso entusiasmo, sus enseñanzas y por ser un gran ejemplo profesional y un buen amigo.

A Javier Llorca, porque siempre ha estado ahí, para solucionar dudas y aportar claridad y sensatez a nuestros resultados.

A los Dres. Graciela Alarcón, un gran ejemplo profesional y el Dr. McGwin por su ayuda en la interpretación de los cuestionarios utilizados. Porque mi estancia en Alabama trabajando con ellos, me hizo cumplir un sueño, me aportó una gran visión de la Medicina y me hizo valorar la suerte de trabajar en nuestro país.

A mis compañeros de trabajo de Sierrallana, en especial a Teresa Ruiz Jimeno, por su apoyo y colaboración en el reclutamiento de los pacientes, sin su ayuda y comprensión al esfuerzo que ha supuesto este trabajo, no hubiera sido posible realizarlo.

A mis antiguos jefes y maestros, cada uno a su manera, los Doctores Vicente Rodríguez Valverde, Tomás Tinturé, Eduardo Loza y de nuevo, Jaime Calvo, por enseñarme a amar mi profesión y transmitirme inquietud científica.

A Marisa Diez-Lizuain, por su amistad, por su ayuda en el estudio radiográfico de este trabajo y en mi trabajo del día a día, sus ánimos y su apoyo incondicional.

A Marcos López Hoyos por su colaboración siempre amable.

A Luis Fernando Pedregosa, porque sin su apoyo a mis dudas informáticas que me superan en ocasiones, no hubiera sido posible este proyecto, y porque siempre me ha regalado su ayuda con una gran sonrisa.

A mis amigos, tanto de la profesión como “de siempre”, porque cuando lo he necesitado me han dado palabras de apoyo. Ana Diez del Corral, siempre animándome, Ana Ruibal apoyándome en la distancia, Javier Vilar y nuestro “End Note”, Roberto Zarrabeitia, Marisa Sánchez Guerra, Ainhoa Gómez Bonilla, Nagore Borda, Almudena Abad, Daniela Daffunchio....soy una afortunada por su amistad.

Y sobre todo y siempre lo más importante en mi vida, a mi familia (Manu, mi marido y mis hijos, Manu y Pablo), a mis padres y hermanos, por su fuerza, apoyo y comprensión a pesar de todos los momentos a los que he renunciado para ser capaz de terminar este trabajo.



# ÍNDICE:

1. Introducción.....	1
1.1. Aspectos generales de la enfermedad .....	1
1.1.1. Epidemiología .....	1
1.1.2. Clínica .....	1
1.1.3. Pronóstico .....	5
1.1.4. Impacto económico .....	7
1.2. Comorbilidades.....	9
1.3. Medicina biopsicosocial: abordaje holístico de la enfermedad crónica.....	13
1.4. Enfermedad y Género .....	14
1.4.1. Sexo vs. Género .....	14
1.4.2. Medicina de Género.....	14
1.4.3. Autoinmunidad y género .....	15
1.4.4. Artritis Reumatoide y género.....	17
2. Hipótesis de trabajo y objetivos.....	19
3. Metodología de la realización del proyecto de investigación .....	21
3.1. Diseño .....	21
3.2. Pacientes.....	21
3.3. Principios éticos.....	21
3.4. Procedimientos.....	22
3.4.1. Evaluación.....	22
3.4.2. Determinaciones analíticas .....	24
3.4.3. Actividad de la enfermedad: DAS28.....	25
3.4.4. Evaluación del daño radiológico.....	25
3.4.5. Densidad mineral ósea.....	28

3.5. Cuestionarios utilizados.....	29
3.5.1. Discapacidad: Health Assessment Questionnaire modificado (mHAQ).....	29
3.5.2. Calidad de vida: SF-36.....	30
3.5.3. Variables psico-sociales.....	32
3.5.3.1. BECK (Beck depression inventory: BDI).....	32
3.5.3.2. ISEL: Interpersonal Support Evaluation List .....	33
3.5.3.3. Arthritis Helplessness Index (AHI) .....	34
3.5.3.4. IBQ: Illness Behaviour Questionnaire .....	35
3.5.3.5. Eficacia Personal (EP) .....	36
3.6. Análisis estadístico .....	37
4. Resultados .....	39
5. Discusión .....	51
6. Bibliografía .....	63
7. Abreviaturas utilizadas .....	75
8. Anexos .....	77
9. Artículos .....	107

# **1. INTRODUCCION:**

## **1.1. Aspectos generales de la enfermedad**

### **1.1.1. Epidemiología**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multisistémica, aunque con especial predilección por la afectación articular, de evolución crónica y con una alta prevalencia (entre el 0,5 y 1%) en la población general y una ratio hombre/mujer de 1:3, sin estar claras las causas de esta diferencia, pudiendo ser debidas a causas genéticas, hormonales y a otras no claramente aclaradas. (1)

En España, el estudio EPISER publicado en el año 2001 objetivó una prevalencia global de la enfermedad en nuestro país en torno al 0.5 % (IC 95%:0.2-0.8). Como queda dicho, la prevalencia de la enfermedad en este estudio era mayor entre las mujeres, 0.8% (IC 95% 0.4–1.3) que entre los hombres, 0.2% (IC 95% <0.5). De acuerdo a estos datos y teniendo en cuenta la población total del país (aproximadamente 46 millones) se puede estimar que el número total de pacientes en España podría estar en torno a los 250 000 casos. Finalmente se observó un ligero predominio de la prevalencia en las zonas rurales sobre las urbanas (2).

### **1.1.2. Clínica**

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta preferentemente a las articulaciones diartrodiales con un patrón aditivo y simétrico, pero que también puede comprometer a otros órganos y/o sistemas por lo que se la debe considerar una enfermedad sistémica. En la mayor parte de los casos la enfermedad, dejada a su curso natural, evoluciona de forma crónica, aunque puede presentar fases de agudización y de mejoría espontánea. Aunque la agresividad de la enfermedad presenta variaciones de un paciente a otro, en general, el mantenimiento del proceso inflamatorio puede conducir a un progresivo incremento del daño articular con el consiguiente deterioro de la discapacidad funcional, a una mayor incidencia de comorbilidades y finalmente a una disminución de la esperanza de vida. La inflamación se produce por un proceso mediado inmunológicamente donde se producen una serie de citocinas pro-inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6 entre otras) que producen una sinovitis crónica. Esta enfermedad requiere el uso de tratamientos de diversa índole durante periodos prolongados, los cuales, también pueden ser causa de efectos adversos, en ocasiones graves, y que por lo tanto requieren un seguimiento y monitorización estrecha.

La clínica de la AR se puede resumir en los siguientes puntos:

a. Clínica articular: los pacientes presentan dolor articular de perfil inflamatorio acompañado de rigidez matutina, es decir, dificultad para mover las articulaciones tras el reposo por el acúmulo de líquido en las articulaciones durante el mismo. A la exploración se objetiva inflamación articular con derrame e hipertrofia sinovial, que puede conllevar la destrucción progresiva de las articulaciones afectadas y debilidad de la musculatura periarticular con atrofia de la misma por desuso. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las muñecas y carpos, metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP), rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF) pero cualquier articulación del organismo puede verse afectada, incluyendo la articulación temporomandibular y columna cervical. Solo los segmentos dorsales y lumbares de la columna y las articulaciones sacroilíacas escapan a esta regla. Se puede asociar patología tendinosa en forma de tenosinovitis de tendones flexores y extensores. En algunos subgrupos de pacientes este patrón de afectación articular puede verse alterado. Especialmente, se ha descrito que en la AR del anciano el inicio de la enfermedad suele ser más abrupto con una distribución del dolor articular de tipo polimiálgico y con una afectación articular más centrada en grandes articulaciones como los hombros.

En fases avanzadas se pueden producir deformidades articulares por erosiones, pinzamientos, luxaciones y subluxaciones articulares. Son típicas la deformidad en “dorso de tenedor” en muñecas, dedos en ojal y en cuello de cisne, pulgar en z, ráfaga cubital, etc.

b. Clínica extraarticular: además de las manifestaciones articulares, la AR puede asociar manifestaciones a otros niveles como:

- Manifestaciones generales: astenia, febrícula.
- Manifestaciones oculares: xerostomía (síndrome de Sjögren secundario), epiescleritis, escleritis, escleromalacia perforans.
- Manifestaciones cardio-pulmonares: pleuro-pericarditis, diversos tipos de neumopatía intersticial (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa).
- Manifestaciones hematológicas: anemia de trastorno inflamatorio crónico, neutropenia y esplenomegalia (síndrome de Felty).
- Otras manifestaciones: vasculitis sistémica.

c. Hallazgos analíticos: Como se ha mencionado previamente la anemia (secundaria a trastorno inflamatorio crónico) es frecuente, al igual que lo son los aumentos de reactantes de fase aguda (RFA) como la velocidad de

sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR), especialmente en fases de actividad clínica. En algunos casos también puede verse neutropenia como se ha reseñado anteriormente. Adicionalmente en la AR pueden encontrarse algunos hallazgos analíticos de tipo inmunológico. El más clásico es la presencia (aproximadamente en el 70% de los caso) del factor reumatoide (FR), autoanticuerpo dirigido contra el fragmente Fc de las inmunoglobulinas. En los últimos años, se están describiendo una serie de autoanticuerpos dirigidos frente a péptidos endógenos que han sufrido modificaciones post-trasduccionales. En la actualidad los más estudiados son los llamados anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA). La citrulinización es una modificación post-trasduccional de la arginina inducida por diversos estímulos exógenos (tabaco, infecciones) o endógenos (microbiota, inflamación) que la convierten en citrulina creando neoantígenos. Los ACPA pueden determinarse también en aproximadamente un 70% de los pacientes con AR, se correlacionan con la presencia de FR aunque no al cien por cien y se asocian con una mayor agresividad de la enfermedad. Más recientemente se han descrito otros autoanticuerpos frente a péptidos modificados como los anti-péptidos cabamilados o anti-péptidos acetilados que parece que también pueden tener significado pronóstico en esta enfermedad.

El diagnóstico de la AR es clínico ya que no existen pruebas diagnósticas patognomónicas. Con el fin de homogeneizar el diagnóstico de esta patología especialmente en proyectos de investigación se han establecido una serie de criterios clínicos y analíticos que deben ser cumplidos para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Estos criterios se denominan de clasificación y no diagnósticos pues su objetivo es que sean utilizados para seleccionar o clasificar pacientes en estudios de diversa naturaleza y ensayos clínicos, pero no para realizar el diagnóstico en la práctica clínica diaria. En el año 1987 se crearon los Criterios de Clasificación de la AR del American Colleague of Rheumatology (ACR) (3) que se han venido utilizando prácticamente hasta la actualidad.

En el año 2010, se publicaron simultáneamente por la EULAR (European League Against Rheumatism) y ACR (4, 5) los nuevos criterios de clasificación de la AR con el fin de capturar pacientes con AR de corta evolución en sintonía con las última recomendaciones del manejo de esta enfermedad que preconiza una intervención precoz para aprovechar la llamada ventana terapéutica. Estos nuevos criterios presentan una sensibilidad en AR establecida entre 79-80% y una especificidad de 90-93%. Si se usan en AR precoz su sensibilidad es similar (77-88%) pero disminuye su especificidad (33-77%).

**Criterios ACR 1987 clasificación de AR:** Un paciente será clasificado de AR si cumple al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas.

1.Rigidez matutina	Al menos 1 hora duración.
2.Artritis de 3 o más áreas articulares	Simultáneamente.
3.Artritis de las articulaciones de las manos	Muñecas, MCF, IFP
4.Artritis simétrica	Simultánea en los 2 lados del cuerpo.
5.Nódulos reumatoides	Sobre prominencias óseas o superficies extensoras o yuxtaarticulares.
6.Factor reumatoide(FR)	Aumento de FR en sangre
7.Cambios radiológicos	En manos y muñecas. Erosiones o descalcificaciones ósea en la articulación afecta.

**Criterios Clasificación 2010 ACR/EULAR de AR:** Necesario una puntuación  $\geq 6/10$  para clasificar a un paciente como AR.

<u>Población diana: Pacientes con:</u> $\geq 1$ articulación inflamada Sinovitis no explicada por otra causa	n
A. <u>Afectación articular:</u> 1 articulación grande 2-10 articulaciones grandes 1-3 articulaciones pequeñas <sup>†</sup> 4-10 articulaciones pequeñas >10 articulaciones	0 1 2 3 5
B. <u>Serología</u> (>1 test necesario): FR-, ACPA – FR+ bajo, ACPA + bajo FR+ alto, ACPA + alto	0 2 3
C. <u>Reactantes fase aguda</u> (>1 test necesario): VSG, PCR normal VSG, PCR anormal	0 1
D. <u>Duración de la clínica</u> < 6 semanas $\geq 6$ semanas	0 1

\* Articulaciones grandes: hombros, codos, rodillas, tobillos y caderas. † Articulaciones pequeñas: MCF, IFP, muñecas, 2<sup>a</sup>-5<sup>o</sup> MTF, 1<sup>a</sup> MCF.

En el proceso diagnóstico de la AR se debe realizar una historia clínica completa, exploración sistémica y articular, analítica general que incluirá hemograma, perfil bioquímico, reactantes de fase aguda (VSG y PCR), estudios inmunológicos (FR, Anticuerpos antinucleares (ANA), ACPA) y estudios de imagen (radiografías de manos, pies u otras articulaciones inflamadas y tórax). En los últimos años se ha incrementado el uso de la ecografía para valorar de forma activa la enfermedad estudiando la sinovial y las erosiones con la posibilidad de objetivar inflamación activa con el uso del modo Doppler.

El tratamiento se basa en el uso de antiinflamatorios y esteroides a dosis bajas para el control del dolor articular asociado a FAMES (fármacos modificadores de la enfermedad) como el Metotrexato (MTX) y la Leflunomida entre otros. En la última década se han desarrollado las llamadas terapias biológicas que han mostrado una alta eficacia y que se indican en casos refractarios a los FAMES clásicos. Estos agentes llamados biológicos son moléculas proteicas de alto peso molecular (en comparación con los fármacos sintéticos convencionales), sintetizadas por agentes biológicos (ratones, bacterias), que es por lo que reciben esta denominación, y diseñadas para realizar bloqueos específicos de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) o interleucinas 1 y 6 y/o sub-poblaciones celulares como los linfocitos T o B, especialmente implicadas en el proceso patogénico de esta enfermedad. El tratamiento se debe instaurar de forma precoz para aprovechar la llamada “ventana de oportunidad” en la cual parece que se puede lograr un control más profundo de la enfermedad. Últimamente también se ha apostado por unas estrategias de tratamiento basadas en un control estrecho de los pacientes (“tight control”) y modificación rápida del tratamiento en función de medidas objetivas de la actividad clínica de la enfermedad con el objetivo de mantener al paciente en remisión clínica o con los niveles de actividad clínica más bajos posible (“treat to target”) (6).

### **1.1.3. Pronóstico**

En el 70% de los casos la AR sigue un curso progresivo, con fluctuaciones en la gravedad. En el resto puede tener un curso intermitente en el que los brotes de artritis van seguidos de remisiones de duración variable. Este curso fluctuante, es debido en parte a la enfermedad, a los tratamientos y a otras patologías asociadas en el paciente.

A pesar que los avances que se han producido en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad y consecuentemente en las terapias de las que se disponen para su tratamiento, esta enfermedad todavía produce importantes niveles de discapacidad funcional en un importante porcentaje de pacientes, así como una reducción en la

esperanza de vida de los pacientes (como grupo) en comparación con la población general (7-9).

La **mortalidad** está aumentada en este grupo de pacientes entre 1.5 y 1.6 veces con respecto a la población general y con un acortamiento de la esperanza de vida entre 5 y 10 años. No obstante, las causas últimas de muerte en los pacientes con AR son similares a las de la población general(10). En las últimas décadas no parece haber aumentado su supervivencia como grupo a diferencia de la mejora de la misma en la población sana (11).

La mayor parte de los pacientes fallecen como consecuencia de alguna de las comorbilidades asociadas, fundamentalmente la enfermedad cardiovascular (40%)(10), infecciones (15-20%), patología respiratoria y algunos tipos de neoplasias como los linfomas. Aunque una de las principales causas de mortalidad es la cardiovascular, los factores de riesgo cardiovasculares clásicos no justifican por si solos este incremento de la mortalidad, teniendo un papel importante en la misma, la actividad inflamatoria de la enfermedad.

Son predictores de mortalidad, la gravedad de la enfermedad, el grado de actividad y discapacidad, y otra serie de factores independientes como la edad, el nivel educativo, sexo varón(12), el número de comorbilidades (13) y el uso de corticoides a dosis bajas durante más de 10 años (9). Por el contrario, el uso de otros fármacos como el metotrexato y los fármacos biológicos (Anti TNF, Rituximab) se ha asociado a una disminución de la mortalidad en algunos estudios (14, 15). Alguna comorbilidad específica como la depresión se ha asociado a un incremento en la mortalidad(16).

En un estudio retrospectivo recientemente publicado, en el año 2016 con la base de datos americana del Nurses' Health Study (NHS), de 119209 mujeres con 964 casos incidentes de AR, se demostró una mayor mortalidad (hasta del 40%) en las pacientes (HR1.4, IC 95% 1.25-1.57) independientemente de los factores de riesgo de mortalidad como el tabaco. Así mismo, se observó un aumento de mortalidad por enfermedad respiratoria (HR 2.06, IC 95% 1.51-2.80) y cardiovascular (HR1.45, IC 95% 1.14-1.83) pero no por cáncer (HR 0.93, IC 95% 0.74-1.15) a diferencia de otros datos publicados. Para las mujeres con FR positivo, la muerte por enfermedad respiratoria fue casi 3 veces mayor que en las pacientes seronegativas(17).

La **discapacidad funcional** producida por la AR tiene sus consecuencias inmediatas en las limitaciones que los pacientes presentan en el desarrollo de sus actividades cotidianas, laborales, actividades de ocio y/o relaciones sociales y afectivas, así como en posibles pérdidas económicas derivadas de las potenciales limitaciones que la enfermedad impone en el desarrollo profesional de estos enfermos. Todas estas dimensiones de la enfermedad son cada vez más tenidas en cuenta tanto a la hora de realizar una evaluación correcta de la enfermedad

como de la respuesta a los diversos tratamientos que van apareciendo (18-21) (22, 23) (24).

Es lógico pensar que la AR como cualquier otra enfermedad crónica y que es capaz de producir las consecuencias anteriormente reseñadas, puede tener un importante impacto emocional en la esfera psicológica de los pacientes que, a su vez, variará de forma importante de unos pacientes a otros(25). Este impacto emocional producido por la enfermedad va a tener también una traducción en la **calidad de vida** percibida por los pacientes de AR y por tanto debe ser tenido en cuenta a la hora de hacer cualquier valoración sobre el estado de salud de estos pacientes de acuerdo a la propia concepción de salud de la OMS en la que se incluyen no sólo elementos físicos (los directamente derivados de la patología que se trate) sino emocionales y sociales(26).

Por último, subrayar que el desarrollo de nuevas terapias como las anteriormente señaladas y el seguimiento de las estrategias de intervención precoz y control estrecho de acuerdo a objetivos prefijados están provocando un claro efecto positivo en el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Quizá todavía sea temprano para comprobar la magnitud exacta de este efecto, especialmente en variables como discapacidad acumulada o mortalidad que requieren del paso de décadas para realizar valoraciones adecuadas, pero la percepción global del clínico y los datos que existen en términos de daño anatómico hacen pensar en un cambio positivo en el pronóstico global de la enfermedad.

#### **1.1.4. Impacto económico**

La AR como enfermedad crónica que es, supone un importante gasto para las familias y los sistemas sanitarios (18, 19, 27). Los costes se suelen clasificar en tres grupos:

- Costes directos médicos surgidos por la atención médica a los pacientes por causa de la enfermedad (pruebas diagnósticas, visitas médicas, intervenciones quirúrgicas de las complicaciones...) y farmacológicos que suponen hasta un 70% del total. En este sentido el impacto económico de los nuevos tratamientos biológicos, dado su alto coste, ha supuesto una importante elevación del gasto sanitario producido por la enfermedad y, por tanto, una sobrecarga económica especialmente para sistemas sanitarios públicos como el de nuestro país.
- Costes indirectos o gastos no médicos como costes de las bajas laborales, reducciones de jornadas, pensiones de incapacidad laboral o social por ejemplo, entre otros.

- Costes intangibles difíciles de medir, relacionados con aspectos como la pérdida de función física, de salud mental y de calidad de vida que experimentan los pacientes.

En el año 2004 se publicó un estudio español sobre el coste de la atención en pacientes con AR en España. El coste total de los 222 pacientes incluidos en el estudio durante un año fue de 1168410 euros; los costes directos constituyeron el 75% del total (879270 euros), y los indirectos, tan sólo el 25% restante. El 80% de los costes directos estuvieron constituidos por los costes médicos (706503 euros) y el 20% restante corresponde a los costes no médicos. Los costes indirectos totales fueron 289140 euros (73628 euros por pérdidas de jornada laboral y 215512 euros por invalidez). Los costes por paciente fueron extremadamente variables. La mediana de coste total por paciente fue de 3600 euros (intervalo, 119-29767). Los costes directos por paciente fueron de 2979 euros (119-24260), y los indirectos, de 2074 euros (8-19250). Dentro de los costes directos, los costes por medicamentos e ingresos hospitalarios fueron los mayores componentes, con medianas de 1124 (10-20321) y 714 (51-5320) euros, respectivamente. El 25% de los pacientes tiene un coste superior a 7200 euros anuales. Extrapolando los datos de ese estudio al ámbito nacional, los costes anuales globales de 200000 pacientes con artritis reumatoide son de 1120 millones de euros. En dicho estudio el 99.7% de los pacientes tenía Seguridad Social, es decir, los gastos son sufragados mayoritariamente por el Sistema Nacional de Salud (28). En otro estudio de Lajas en 2003, también sobre pacientes con AR españoles, se estimó un coste anual entre 5300-7000 dólares por paciente, por lo que considerando una prevalencia de 0.5% de la población general se calculó el gasto de la enfermedad al Sistema Sanitario de cerca de 2000 millones de euros, siendo los predictores mayores del coste la capacidad funcional medida por el HAQ, la incapacidad laboral permanente o la dificultad para realizar tareas domésticas(29). Aunque por las fechas de publicación de estos estudios los primeros agentes biológicos ya habían aparecido, es de suponer que la generalización de su uso en los años posteriores haya incrementado de forma relevante los costes directos de la enfermedad. Es cierto, no obstante, que la mejora funcional que estos fármacos están produciendo puede ayudar a disminuir por otro lado los costes indirectos (menor impacto laboral, menor necesidad de ayudas sociales, etc).

En el año 2010, un estudio Austriaco demostró que siguiendo las recomendaciones EULAR sobre el manejo de la AR se consigue disminuir los costes ya que se mejora el control de la enfermedad con lo que los pacientes se mantienen laboralmente activos y se reducen de esta forma los costes indirectos(30).

## 1.2. Comorbilidades

Se denomina comorbilidad a la presencia de varias patologías en el mismo paciente. Se ha llegado a diferenciar multicomorbilidad cuando no son enfermedades relacionadas entre sí y comorbilidad cuando si lo están, lo que puede tener interés en los pacientes con AR de cara al control de determinadas patologías en este grupo de pacientes, y de cara a la investigación para intentar encontrar los mecanismos patogénicos implicados. Asimismo se diferencian en esta revisión de Dougados, hipercomorbilidades, las asociadas con mayor frecuencia, de hipocomorbilidades, cuando es rara su asociación(31).

La comorbilidad se puede diferenciar entre enfermedad o comorbilidad actual (o reciente) y pasada o puede también diferenciarse entre enfermedad activa, pasada o transitoria (Ej: EPID, neoplasia pulmón o gripe, todas afectan al pulmón, unas de forma transitoria, como los cuadros víricos y otras más permanente y/o de mayor gravedad).

Michaud en otra revisión sobre este tema clasifica las comorbilidades en 6 grupos (32):

Tipo I: No existe relación entre la AR y la comorbilidad (Ej: apendicitis y AR).

Tipo II: La comorbilidad afecta a la evolución de la AR (Desenlace de la AR): (Ej: depresión e incapacidad laboral).

Tipo III: Consecuencias de la AR llevan a una comorbilidad (Ej: el tratamiento de la AR lleva a ulcus).

Tipo IV: La AR causa la comorbilidad (Ej: AR aumenta el riesgo de Infarto de miocardio, linfoma).

Tipo V: El tratamiento de la AR produce la comorbilidad (Ej: Corticoides e infección).

Tipo VI: Existe una causa común para la AR y la comorbilidad (Ej: Cáncer pulmón, AR con tabaco).

Comorbilidades de especial interés en AR:

### **HIPERCOMORBILIDADES**

Enfermedades cardiovasculares por arterioesclerosis  
Linfoma  
Cáncer de pulmón  
Infecciones  
Osteoporosis  
Trastornos gastrointestinales (ulcus péptico, diverticulosis)  
Depresión

### **HIPOCOMORBILIDADES**

Alzheimer  
Cáncer colon

El estudio CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) recogió una media de comorbilidades en pacientes con AR de 5.6 (33).

El estudio COMORRA (Comorbidities in RA) publicado en 2014 (34) estudió la prevalencia de estas comorbilidades en 4586 pacientes de varios países. La comorbilidad más frecuente encontrada fue la enfermedad cardiovascular asociada a la arterioesclerosis, responsable además del 50% del incremento de la mortalidad de los pacientes con AR respecto a la población sana. Este riesgo aparece precozmente pero es más evidente con el transcurso de la enfermedad y es mayor en los pacientes seropositivos (FR y/o ACPA). Es importante en estos pacientes el control de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (Tabaco, Dislipemia, Diabetes, Historia familiar...) aunque éstos no justifican por si mismos el riesgo aumentado de esta comorbilidad según se ha demostrado en otros estudios(35, 36).

Las infecciones son frecuentes en estos pacientes, tanto por la inmunosupresión asociada a los fármacos utilizados en su tratamiento, como por la enfermedad en si misma(37, 38).

La osteoporosis es asimismo una comorbilidad frecuente en estos pacientes, de causa multifactorial: esteroidea, por el sedentarismo asociado a la enfermedad, postmenopáusica en las mujeres y por la misma actividad inflamatoria de la enfermedad que produce disminución de la masa ósea (39). La osteoporosis puede complicarse con fracturas lo que conlleva un empeoramiento del pronóstico funcional.

La afectación gastrointestinal es frecuente en forma de ulcus péptico asociado al uso de Antiinflamatorios no esteroideos y esteroides. En el estudio COMORRA un 10.8% de los pacientes presentaban esta comorbilidad.

La depresión es más frecuente en estos pacientes comparada con la población general (estimada una prevalencia entre 9.5-41.5%, siendo la comorbilidad más frecuente del ya mencionado estudio COMORRA (15%) con gran variabilidad entre países). Hay varias razones para este aumento de la prevalencia de esta comorbilidad y la diferencia en los porcentajes de las diferentes series, que puede ser explicada por la dificultad en unificar la definición de depresión utilizada, la forma de medirla que no está estandarizada y al hecho de que algunos de los síntomas somáticos de la depresión son en sí mismos manifestaciones de la enfermedad (Ej: fatiga, sueño no reparador, ...)entre otros. La depresión en la AR se ha asociado a mayor dolor, fatiga, disminución de la calidad de vida, mayor uso de la atención sanitaria, mayor actividad de la enfermedad, incapacidad y muerte prematura. Estas asociaciones se han explicado por varias teorías que intentan explicar el modo en que el estrés psicológico afecta a los resultados en salud: la depresión puede interferir la adherencia terapéutica, exagera las medidas del dolor, articulaciones dolorosas e incapacidad, puede disminuir la actividad física con lo que aumenta el sedentarismo que no es beneficioso para la movilidad articular....(40).

Las neoplasias forman parte importante del espectro de comorbilidades de la AR y en el resto de enfermedades autoinmunes. Los pacientes con estas enfermedades suelen tener un riesgo incrementado de neoplasia como resultado tanto de la autoinmunidad, también implicada en el desarrollo del cáncer, como por los tratamientos usados para el control de la enfermedad. (41). El riesgo de cáncer colorectal y mama es bajo en AR, pero no se puede decir lo mismo de los linfomas o del cáncer de pulmón (asociado al tabaco y el tabaco es en sí mismo un factor de riesgo de AR) (42). Neoplasia sólida de cualquier tipo se objetivaron en el 4.5% de los pacientes de la serie COMORRA, excluyendo los carcinomas basocelulares cutáneos. El riesgo de melanoma y otros cánceres cutáneos parece aumentar con el uso de terapias anti-TNF. Son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer la mayor severidad de la enfermedad, la inmunosupresión y el síndrome de Felty secundario.

Las comorbilidades tienen impacto a diferentes niveles, como la calidad de vida y el pronóstico. Algunas producen un incremento en la mortalidad como ya se ha mencionado anteriormente, como la enfermedad cardiovascular, depresión o infecciones (43). La presencia de determinadas comorbilidades puede afectar a la medida de la actividad o severidad de la artritis (Ej: depresión). Los pacientes con varias comorbilidades presentan mayor discapacidad (44) y disminuye su calidad de vida, con menos salud física y mental (45). La presencia de comorbilidades puede influir en la toma de decisiones terapéuticas (Ej.: La presencia de insuficiencia cardíaca o cáncer puede contraindicar el uso de fármacos anti-TNF). Además, determinadas comorbilidades pueden influir en la tolerancia a determinados tratamientos ( Ej.: bronquiectasias y el riesgo de infecciones

pulmonares con inmunosupresores, o divertículos y riesgo de perforación con esteroides...)(31) . Es más, la presencia de AR es un factor predictivo para el desarrollo de futuras comorbilidades, ya que se suman las complicaciones propias de la enfermedad, los tratamientos y la edad (46). Esto es una de las causas de que los pacientes ancianos con AR, con un mayor número de comorbilidades, tengan menos posibilidades de alcanzar la remisión clínica, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, posiblemente asociado al hecho de que reciben un tratamiento menos agresivo (33).

Para el seguimiento y control de las comorbilidades en AR se han intentado varias estrategias, como la reciente publicación de las guías EULAR sobre comorbilidad y AR, ejemplo del reconocimiento de la importancia de estos aspectos en el abordaje integral de esta enfermedad (47). Con estas recomendaciones se está intentando estandarizar y sistematizar su manejo por parte de todos los reumatólogos en la práctica clínica diaria. Así mismo, por otro lado, es común la utilización de índices de comorbilidad, como el de Charlson (48) para estimar el aumento del riesgo de mortalidad debido a las comorbilidades en estudios longitudinales sobre el pronóstico de la AR.

Actualmente, por tanto, es recomendable incluir un despistaje periódico de comorbilidades de cara a un manejo integral de la AR para intentar amortiguar lo más posible el impacto de las mismas en la evolución de la enfermedad, siguiendo un modelo “holístico” de control de la enfermedad (43).

### **1.3. Medicina biopsicosocial: abordaje holístico de la enfermedad crónica**

Andrija Stampar, uno de los fundadores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue uno de los precursores del establecimiento de un concepto más amplio de salud, más allá del componente puramente físico. No obstante fue Engel en 1977 el que dio un cuerpo teórico al llamado modelo biopsicosocial de la medicina, en el cual el paciente crónico es considerado una entidad compleja donde interactúan factores puramente físicos con factores sociales, de comportamiento y psicológicos que pueden determinar el curso de las enfermedades (26, 49, 50). En la AR, como enfermedad crónica que es, el estado de salud y la incapacidad, no está determinado únicamente por los problemas estrictamente biomédicos de carácter biológico sino que también se ve influido por variables psicológicas y factores sociales de diversa índole que actualmente pueden ser medidos de forma objetiva. Diferencias en el impacto que la enfermedad vaya a producir en la esfera emocional de los pacientes va a tener consecuencias en situaciones como la actitud del paciente ante la enfermedad, el modo de afrontamiento de la misma o el tipo de comportamiento del paciente ante su enfermedad y ante el médico que le trate en términos de docilidad terapéutica, disciplina en los cuidados adicionales que se le aconsejen o en las visitas de seguimiento. Por otro lado el impacto emocional de la enfermedad se verá tamizado por otra serie de factores como el apoyo socio-familiar de los pacientes, su nivel económico y/o educativo o situación profesional.

Toda este serie de factores, algunos de ellos interrelacionados, son susceptibles de ser valorados de forma objetiva utilizando diferentes instrumentos estandarizados y aunque no han sido estudiados formalmente en la AR si se han analizado en otras enfermedades reumatológicas de naturaleza inflamatoria y curso crónico como el lupus eritematoso sistémico (LES) donde se ha demostrado que tienen una importante influencia *per se* en el curso de la enfermedad y en su pronóstico (51). De hecho se ha visto como algunos de estos factores como el menor apoyo social, la menor eficacia personal o un mal afrontamiento de la enfermedad o el desamparo aprendido disminuyen la calidad de vida y/o son predictores de mala evolución de esta enfermedad. De hecho algunos de ellos que característicamente se asocian a determinadas minorías étnicas explican, al menos parcialmente, las diferencias clínicas y pronósticas que se han visto en la enfermedad lúpica entre diferentes grupos étnicos (52, 53) (54, 55). Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la influencia de este tipo de variables no ha sido estudiada formalmente en la AR y menos aún con una perspectiva de género.

En este modelo de abordaje de la enfermedad crónica preconizado por Engel, se aboga por la progresiva incorporación de evaluaciones periódicas de variables psico-sociales como: impacto emocional de la enfermedad,

afrontamiento de la enfermedad, situación laboral, apoyo social y calidad de vida, etc., buscando mejorar aquellos factores negativos que sean modificables para lograr un mejor manejo global del paciente.

Se han demostrado beneficios clínicos al aplicar terapias psicológicas y educativas en el manejo de los pacientes con artritis, asociadas obviamente a su tratamiento farmacológico convencional (56). En un metaanálisis publicado en 2002, se demostró su utilidad en el control del dolor, incapacidad funcional, depresión, afrontamiento y eficacia personal (57).

## **1.4. Enfermedad y género**

### **1.4.1. Sexo vs Género**

Es importante la diferencia conceptual entre género y sexo ya que son términos que vamos a ir utilizando durante todo el desarrollo de nuestro estudio. Sexo, denota características biológicamente determinadas; género, denota, además, variaciones culturales y sociales entre hombres y mujeres. Género se asocia a cómo percibimos y se espera que actuemos como hombres y mujeres de acuerdo a la forma en que la sociedad está organizada y no por nuestras diferencias biológicas. Igualdad de género se refiere a la presencia/ausencia de oportunidades, la asignación de recursos o beneficios o el acceso a diferentes servicios dependiendo del sexo de un individuo (58).

Las diferencias basadas en el género, pueden emanar de aspectos biomédicos (genéticos, hormonales, anatómicos, etc.), psicosociales (personalidad, afrontamiento diferencial de la enfermedad, forma de referir los síntomas) o, epidemiológicos y demográficos (factores de riesgo poblacionales) o incluso desde una perspectiva más global (que comprende otros aspectos a veces no considerados como los estereotipos, diferencias en el acceso a la sanidad, diferentes roles sociales... por ejemplo)(59). De hecho, raramente sólo la biología actúa por sí misma para determinar las diferencias en salud. Los determinantes sociales, incluido el género, interactúan entre ellos y exacerbando las vulnerabilidades individuales.

### **1.4.2. Medicina de género**

En el año 2002 la Organización mundial de la Salud (OMS) aprobó su primera Política de Género, reconociendo la temática del género como importante por sí misma. Casi de forma simultánea, la OMS empezó a usar los Objetivos de desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas que van más allá de la salud, abarcando todos los aspectos, enfocándose en la igualdad en general, especificando en concreto la igualdad de género y el fortalecimiento de las mujeres como objetivos vitales (60).

La Medicina de Género es una ciencia enfocada en las diferencias entre los hombres y las mujeres tanto en la salud como en la enfermedad y considera que el género debe ser considerado un determinante en salud tanto como la etnicidad y la edad (61, 62). En la última década, se ha demostrado que el género afecta tanto en la presentación clínica, historia natural y respuesta a la terapia en diferentes enfermedades reumáticas (63-65). También se ha publicado que las mujeres parecen tener una mayor percepción del dolor que los hombres (66), y que las mujeres tienen una mayor limitación en las actividades físicas del día a día pudiendo presentar diferencias en los test que evalúan el funcionamiento mental o el funcionamiento social lo que parece sugerir que la calidad de vida y los test de funcionamiento no reflejan necesariamente el daño articular y las mujeres tienen una mayor limitación en su tareas diarias aunque pueden no presentar diferencias en las medidas que evalúan la función física o mental. Por tanto, podemos pensar que la calidad de vida y las medidas de funcionalidad no necesariamente reflejan el daño articular (64).

### **1.4.3. Autoinmunidad y género**

Este es un tema abordado a lo largo de los años en diferentes publicaciones y desde diferentes puntos de vista ya que las enfermedades autoinmunes son complejas y multifactoriales (59, 67-70).

Las enfermedades autoinmunes de todos los órganos y sistemas afectan aproximadamente al 8% de la población, de las cuales el 78% son mujeres. Estas enfermedades se consideran la cuarta causa de incapacidad en las mujeres. Esta mayor incidencia en las mujeres se observa en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, en una proporción mujer: hombre que varía entre 3:1 (A.R) hasta 9:1 (SLE), con excepciones como la espondilitis anquilosante que se presenta con una mayor frecuencia en los varones (71).

Las causas exactas de esta mayor predisposición general de las mujeres hacia las enfermedades autoinmunes no están totalmente aclaradas aunque se han propuesto diversos tipos de influencias:

#### **1.-HORMONALES**

Es un hecho que las mayores diferencias de ratio hombre-mujer en tres de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) (AR, LES, Esclerodermia) se da entre la adolescencia y la 4ª década de la vida coincidiendo con el periodo de mayores diferencias hormonales. Las hormonas sexuales pueden influir en la susceptibilidad y severidad a las enfermedades autoinmunes mediante complejos mecanismos. Los estrógenos y la prolactina se consideran hormonas pro-inflamatorias mientras que los andrógenos como la testosterona son hormonas antiinflamatorias (se ha demostrado una disminución de testosterona en los pacientes con AR). Las mujeres son más hiperreactivas

inmunológicamente con una mayor respuesta inmune a las infecciones, vacunas y traumas, con una producción incrementada de anticuerpos, ya que presentan respuesta TH2 predominantemente mientras que en los hombres es una respuesta TH1.

## 2.-GENETICOS

El cromosoma X tiene un número mayor de genes relacionados con la inmunidad que determinan la tolerancia inmunológica y los niveles de hormonas sexuales. Así mismo, el cromosoma X contiene 10% de los micro RNA (miRNA) del genoma mientras que el Y no contiene ninguno. Existe evidencia clara de que los miRNAs son elementos reguladores críticos de la respuesta inmune. En este sentido las mujeres podrían tener mayor riesgo de sufrir alteraciones en el funcionamiento de estos miRNAs y consecuentemente de sufrir disregulaciones de su sistema inmune (69). Diversos estudios han abordado la influencia del cariotipo femenino (doble X) en la respuesta inmunológica (72). Se ha visto que existen fallos en la inactivación del cromosoma X doble de las mujeres, por ejemplo se ha demostrado que en condiciones fisiológicas uno de los cromosomas X está sólo parcialmente inactivo y sobre un 10-15% de los genes se pueden expresar en ambos cromosomas X (73). En este sentido es interesante subrayar que la incidencia de lupus está incrementada en pacientes con síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) y es escasa en mujeres con síndrome de Turner (cariotipo XO). Por otro lado, en modelos murinos se han encontrado zonas en el cromosoma Y que protegen frente algunas enfermedades autoinmunes (68).

Por último y fuera del marco de los cromosomas sexuales otros estudios han aportado evidencia de que el microquimerismo que se produce durante el embarazo y por tanto fenómeno al que solo están expuestas las mujeres, se asocia a pacientes con esclerosis sistémica aunque el mecanismo causal no está definido. Esta enfermedad es entre 3-10 veces más frecuente en mujeres y tiene un pico de incidencia después de la maternidad. En AR, Rack encontró que las mujeres con AR más frecuentemente que los controles sanos tenían microquimerismo de los alelos HLA asociados a AR, pero no otros (74).

## 3.-AMBIENTALES

Mujeres y hombres pueden presentar diferencias en diversos aspectos de su estilo de vida que pueden conllevar consecuencias diferenciales en la prevalencia de ciertas patologías autoinmunes como: exposición a ciertos tóxicos (por Ej. Sílice) dependiendo de la actividad laboral (algunas de las cuales pueden ser más frecuentes en alguno de los dos géneros), utilización de productos cosméticos y/o estéticos (tintes de pelo, implantes de silicona, etc.) o el hábito tabáquico. Respecto a esto último es conocida la asociación del tabaco con la AR y con su gravedad, no obstante diversos trabajos sugieren que esta asociación puede ser

menor en las mujeres que en los hombres actuando el género en este caso como un factor regulador de la relación tabaco-enfermedad (75-77).

Adicionalmente a las diferencias de prevalencia de las EAS, el género puede también influir en la severidad de las mismas por causas que incluirían parte o todas de las anteriormente citadas y otras todavía no totalmente dilucidadas. Sin embargo estas diferencias de prevalencia y de gravedad pueden comportarse en diferente sentido en una misma enfermedad. Así por ejemplo en el LES la enfermedad es claramente más frecuente en las mujeres pero más grave en los hombres(78).

#### **1.4.4. Artritis Reumatoide y género**

La AR es una enfermedad heterogénea en lo que respecta a su expresividad clínica con pacientes con formas de la enfermedad relativamente benignas frente a otros con formas de gran agresividad.

Numerosos estudios se han focalizado en el análisis de factores predictivos de mal pronóstico con el fin de identificar tempranamente aquellos pacientes con riesgo de una mala evolución y por tanto susceptibles de un manejo más agresivo. Uno de los factores analizados en estudios previos ha sido el género. La enfermedad, como la mayoría de las patologías autoinmunes es algo más frecuente en mujeres aunque no con la preponderancia que se observa en otras como el LES. No obstante no hay conclusiones definitivas si la AR es más agresiva en uno u otro género ya que los estudios al respecto han dado resultados contradictorios (79, 80). No obstante, estos estudios se han basado exclusivamente en el análisis de los aspectos biológicos de la enfermedad como el daño anatómico producido o grado de actividad clínica. En este sentido, estos estudios han estudiado esta problemática de una forma parcial, con una visión más de sexo que de género y alejada de las concepciones más globales y holísticas que preconizan los modelos biopsicosociales de abordaje de la enfermedad crónica y de medicina de género anteriormente descrito.

Es conocido que existen diferencias de género en la respuesta emocional ante diferentes estímulos (81-84) y específicamente en AR algunos estudios han sugerido que puedan existir diferencias de género en la respuesta emocional a la enfermedad (85, 86). En este sentido, en el presente trabajo se ha intentado analizar con una perspectiva de género las diferentes variables de tipo psico-social: soporte social, desesperanza, comportamiento frente a la enfermedad, auto-eficacia, que como se ha mencionado más arriba se ha demostrado que tiene influencia pronóstica en algunas enfermedades reumatológicas crónicas

Por otro lado, las diferencias de roles y de índole social que todavía se mantienen en nuestra sociedad a este respecto pueden marcar claras diferencias en los factores anteriormente citados lo cual puede conllevar a diferencias de género en la percepción de la enfermedad y en la disminución de calidad de vida que esta produce (parámetro que realmente traduce como cada uno vive su enfermedad) independientemente de la propia agresividad “biológica” de la AR. El analizar estos aspectos puede tener importantes implicaciones sanitarias porque podría permitir un abordaje más integral e individualizado de la enfermedad tratando la enfermedad como un todo.

Todos estos aspectos apenas han sido tenidos en cuenta con anterioridad en los trabajos que han analizado diferencias de género en la AR y pueden jugar un papel relevante, en conjunción con la biología intrínseca de la enfermedad (los pacientes con formas más graves lógicamente tendrán una menor calidad de vida por razones obvias), en lo que respecta a variables como: percepción de la enfermedad, dolor, discapacidad o calidad de vida, desenlaces fundamentales a la hora de evaluar el pronóstico de una enfermedad crónica como la AR.

## **2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS:**

### **Hipótesis:**

La hipótesis general del trabajo es que la Artritis Reumatoide afecta de forma diferente a los hombres y a las mujeres enfermos, sin existir diferencias significativas en las características biológicas intrínsecas de la enfermedad.

### **Objetivos:**

El objetivo principal del presente proyecto será estudiar si existen diferencias de género que tengan influencia en el pronóstico final de la Artritis Reumatoide (AR) evaluado mediante grado de discapacidad y de calidad de vida.

Los objetivos del presente proyecto son los siguientes:

- Analizar si las características clínicas de la AR presentan diferencias de género.
- Analizar posibles diferencias de índole sociodemográfica entre hombres y mujeres con AR.
- Identificar posibles diferencias en el manejo de la enfermedad según el género.
- Estudiar los diferentes perfiles de comorbilidades en ambas subpoblaciones de pacientes con AR.
- Evaluar factores de índole psicosocial predeterminados por su reconocida influencia en patologías tipo AR utilizando herramientas validadas para tal fin y ver si hay diferencias de género a este nivel.
- Analizar si existen diferencias pronósticas entre hombres y mujeres con AR de acuerdo al grado de discapacidad y la calidad de vida evaluados mediante cuestionarios validados para tal fin.

Estudiar la contribución independiente de las diferentes variables estudiadas, clínicas, demográficas, terapéuticas, de comorbilidad o psicosociales, a las posibles diferencias pronósticas observadas.



## **3. METODOLOGÍA DE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACION**

### **3.1. Diseño**

Este es un estudio transversal, llevado a cabo en el Hospital Universitario Sierrallana, localizado en Torrelavega, en el Norte de España, que atiende a una población de aproximadamente 200.000 habitantes siendo el único centro con atención especializada en Reumatología en todo el área.

### **3.2. Pacientes**

Los pacientes candidatos fueron todos aquellos diagnosticados de Artritis Reumatoide, según los criterios de clasificación de AR de 1987 del American College of Rheumatology (ACR).

Se estimó que un tamaño muestral de 70 pacientes por género sería suficiente para realizar los análisis. Dado que no había literatura previa en que basarse para realizar un cálculo muestral adecuado sobre la mayor parte de las variables que se iban a estudiar en el presente trabajo, el número elegido fue estimativo. En cualquier caso, con este número se realizó un cálculo del poder estadístico para observar diferencias en actividad clínica (medida por DAS28) igual o superiores a la considerada mínima con significación clínica y el resultado mostró un 99% de potencial de detectar dicha diferencia entre ambos grupos.

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva en nuestras consultas para evitar sesgos de selección con la colaboración de todos los facultativos del Servicio de Reumatología del Hospital Sierrallana. El reclutamiento se inició en el año 2007 hasta que se alcanzó el número deseado de pacientes.

### **3.3. Principios éticos**

Todos los pacientes firmaron previa a la realización del estudio el pertinente consentimiento informado (ANEXO 1).

El estudio se llevó a cabo tras la aceptación del mismo por parte del Comité Local y siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki sobre principios éticos de la investigación en humanos (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

## 3.4. Procedimientos

### 3.4.1. Evaluación de los pacientes

Todos los pacientes fueron evaluados en las consultas externas de Reumatología de acuerdo a un extenso protocolo prediseñado a este efecto que incluyó los siguientes aspectos (ANEXO 2):

- Características clínicas de la enfermedad incluyendo manifestaciones extra articulares y tratamientos utilizados.
- Comorbilidades.
- Actividad clínica.
- Datos radiológicos.
- Discapacidad.
- Variables psicosociales con posible impacto en la enfermedad.
- Calidad de vida.

Durante la entrevista clínica se revisó la historia clínica conjuntamente con el paciente para recabar información sobre su clínica y comorbilidades. Posteriormente se realizó una exploración física completa junto con la obtención de muestras sanguíneas para determinaciones analíticas incluyendo pruebas inmunológicas como: FR, ANA, ACPA.

La evaluación de la actividad de la enfermedad se realizó mediante el índice DAS 28 y la evaluación del daño radiográfico mediante el método de Sharp Van del Heide modificado (mSVH).

La evaluación de la discapacidad, los factores psicosociales y la calidad de vida se realizaron con cuestionarios autoaplicados validados para las diferentes variables que serán descritos más adelante.

#### Lugar de desarrollo del estudio:

Todas las visitas y la cumplimentación de los cuestionarios, la exploración de los pacientes y la obtención de muestras biológicas se realizaron en la consulta externa de Reumatología. Los pacientes cumplimentaron los cuestionarios en una sala aparte, resolviéndose las posibles dudas que surgieran por la enfermera de la Unidad o el investigador principal.

La realización de estudios radiográficos se realiza en el Servicio de Radiología del Hospital Sierrallana.

### Cuestionarios auto aplicativos:

En todos los casos se utilizaron versiones en lengua española de los diferentes cuestionarios que han sido ya previamente validadas. En algunos casos en que la validación se ha hecho en poblaciones hispanas de EE.UU. (fundamentalmente de origen mejicano) se han revisado los cuestionarios por si contuvieran expresiones o palabras propias del español utilizado por estas comunidades latinas, pero no tan frecuentes en España. En estos casos se hacen las pertinentes correcciones para adaptarlo al lenguaje de uso común en nuestro entorno. Además, estos cuestionarios adaptados tuvieron una segunda revisión por un Reumatólogo mejicano que ha trabajado durante años en España en diversos proyectos de investigación clínica y que por tanto tiene un amplio conocimiento de los diferentes localismos del español en Méjico y en España.

Los cuestionarios utilizados, que posteriormente se describirán, son los siguientes

- Calidad de vida percibida con el cuestionario SF-36.
- Intensidad de Depresión con *Beck Depression Inventory (BDI)*.
- Soporte social mediante el cuestionario, *Interpersonal Support List (ISEL)*.
- Actitud del paciente frente a la enfermedad con el *Rheumatology Attitude Index, (RAI)*.
- Comportamiento frente a la enfermedad con el *Illness Behaviour Questionnaire, (IBQ)*.
- Grado de autoeficacia frente a la AR, *disease self-efficacy, (EP)*.

De cara a la correcta utilización e interpretación de estos cuestionarios la investigadora principal del estudio cursó una estancia de un mes en la *Division of Clinical Immunology and Rheumatology* de la *University of Alabama at Birmingham*, EE.UU., bajo la dirección de los Doctores Alarcón y McGwin Jr. con experiencia de más de 10 años en la utilización de estos cuestionarios en patología reumatológica.

Durante el desarrollo del proyecto se adoptó el nombre de proyecto GENIRA (Gender in Rheumatoid Arthritis) de cara a las publicaciones que se realizaron durante el estudio.

### 3.4.2. Determinaciones analíticas:

Las muestras se obtuvieron el día de la visita del estudio por parte de la enfermera. Se incluyeron las siguientes determinaciones:

- Hemograma: hemoglobina (mg/dl).
- Perfil bioquímico completo.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/h), teniendo en cuenta que la VSG suele ser más elevada en las mujeres que en los hombres debido sobre todo a factores hormonales y a que los niveles del hematocrito suelen ser menores en este grupo. La VSG también aumenta con la edad(87).
- Proteína C reactiva, (PCR) (mg/L).
- Factor reumatoide (FR).

Los niveles en suero de FR (IgM anti-IgG) se cuantifican mediante nefelometría (nefelómetro BNII, Siemens Diagnostics, Erlangen, Alemania). La concentración se mide en IU/ml.

- Anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA)

Los anticuerpos de clase IgG anti-péptido citrulinado (CCP) se cuantifican mediante técnica de ELISA dirigida frente a los CCP-2 (CCP Plus, Eurodiagnostica, Malmö, Suecia). La concentración se cuantifica en U/ml y el valor de corte para considerar un resultado positivo es de 50 U/ml. El valor máximo que se cuantifica es 3200 U/ml. Por encima de ese valor, se informa como >3200 U/ml.

- Anticuerpos antinucleares (ANA).

La detección de ANA se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta sobre portas con células Hep-2 (Biosystems, Barcelona, España). Los sueros negativos a la dilución 1/160 se informan como negativos. Los positivos en el cribado se diluyen como máximo a diluciones 1/2 hasta 1/1280. Los sueros aún positivos a esa dilución se informan como >1/1280. Junto al título se informa el patrón de tinción.

En todos los casos se tomaron como referencia los valores de normalidad estandarizados en nuestro centro.

### **3.4.3. Actividad de la enfermedad: DAS 28**

La actividad de la enfermedad se valoró mediante el índice DAS 28: *disease activity score 28*. Su interpretación permite valorar la actividad de la enfermedad (<3.2, indica baja enfermedad, <2.6 indica remisión, entre >3.2 y ≤ 5.1 moderada actividad y >5.1 alta actividad) y la respuesta al tratamiento médico (se considera buena respuesta un cambio del DAS>1.2; respuesta moderada de 0.6 a 1.2 y sin respuesta <0.6).

Este instrumento es un índice compuesto diseñado en el año 1993, formado por una fórmula de regresión múltiple. Se compone de cuatro parámetros: el recuento articular tipo Ritchie con gradación de dolor a la presión en 28 articulaciones, dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT), los reactantes de fase aguda (este índice puede realizarse usando VSG o PCR) y la valoración global de la propia salud por el paciente en una escala visual analógica, VAS (0-100mm.). La versión original incluía 44 articulaciones. El peso de cada variable en la fórmula, puede implicar grandes cambios en el resultado final, tal es el caso de la VSG o la sobrevaloración que hace la fórmula de las articulaciones dolorosas sobre las tumefactas (88).

Es una medida de rango continuo, tipo lineal y que no necesita establecer un punto de referencia previo.

El resultado del DAS28 VSG, está influenciado por algunos factores como la edad, sexo, anemia, niveles de fibrinógeno, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide, insuficiencia renal y medicación. Tiene buena correlación con el DAS28 PCR, pero sus resultados no son intercambiables (87, 89, 90).

Este índice refleja la actividad de la enfermedad, discrimina bien entre actividad leve, moderada o severa y es de sencilla realización (87, 91, 92) y nos permite objetivar, aunque de forma imperfecta, la evolución de la enfermedad. Por tanto, se convierte, junto al HAQ en uno de los instrumentos de seguimiento más útiles por parte de los reumatólogos y se recomienda su realización periódica (93).

El valor considerado mínimamente significativo desde el punto de vista clínico es 1,2.

### **3.4.4. Evaluación del daño radiológico:**

La evaluación del daño radiológico se realizó utilizando el Método de Sharp-Van der Heijde modificado (mSVH). Sharp et al. fueron los primeros en 1971 en describir este método (94-98) que tras sucesivas modificaciones hasta la realizada por Desireé van der Heijde, quedaron como definitivas en el año 2000

(99-102). Esta última modificación es la utilizada en nuestro estudio por su mayor difusión en el momento actual, mayor precisión y su mayor sensibilidad al cambio.

Para la obtención del índice se realizaron radiografías simples de manos y pies siguiendo una técnica radiológica estandarizada pre-establecida específicamente para este estudio y que se describe a continuación.

*Manos:* proyección dorso-volar sin angulación del carpo, paciente sentado cerca de la mesa de exploración y el brazo elevado a la altura de la axila, con el codo y hombro a 90° apoyando muñeca y mano en la mesa, estudiando cada mano por separado y la proyección centrada en 2ª-3ª MCF.

*Pies:* proyección dorso plantar, colocando al paciente tumbado supino en la mesa de exploración, rodillas flexionadas para que apoye la superficie del pie, centrando el rayo en la 2ª y 3ª MTF con angulación cefálica de 5° y cada pie por separado. Exposición de 8mAS, 50-55kV.

#### Método:

##### Definición de puntos a evaluar:

Las erosiones en manos se evalúan en 16 localizaciones: 5 Metacarpofalángicas (MCF), 4 Interfalángicas proximales (IFP), la interfalángica del pulgar, base del 1ª metacarpiano, radio y ulna, trapecio y trapezoide como unidad (multangular), navicular y lunar de cada mano y muñeca; En los pies, 6 articulaciones (5 Metatarsofalángicas (MTF) e interfalángicas proximal de primer dedo) de cada pie puntuando ambas superficies articulares.

El pinzamiento se evalúa en 15 articulaciones de las manos: 5 MCF, 4IFP, 3-5 carpometacarpal, multangular, radiocarpiano de ambas manos y 6 articulaciones de cada pie (5 MTF y 1ª IFP).

##### Definición y puntaje de Erosiones:

Las erosiones se definen como áreas de pérdida de la continuidad del hueso cortical. Inicialmente aparecen en la zona marginal (aquella área de la cortical en donde se une con la sinovial y está desprovista de cartílago), a diferencia de las erosiones centrales que ocurren en las superficies articulares provistas de cartílago. Las erosiones pueden progresar paulatinamente hasta convertirse en grandes quistes. Para la evaluación semi-cuantitativa, en el método Sharp-van der Heijde, las erosiones se puntúan con una escala de recorrido 0 a 5. Cada erosión individual se puntúa como 1, pero si éstas son grandes la puntuación puede ser 2, y 3 en caso de que la lesión ocupe más de la mitad de la superficie articular.

En los pies se utiliza la misma escala (0-5) pero con la peculiaridad que se aplica a cada una de las 2 superficies articulares, base de la falange y extremo del metatarsiano, por lo que el valor máximo posible para una metatarso-falángica es de 10.

La suma de las puntuaciones para las erosiones podría alcanzar un valor máximo de 160 para ambas manos y de 120 para ambos pies.

Puntaje de erosiones		
Puntos	Por cuadrantes	Si son confluentes, por quintiles
0	Ausencia de erosiones	0%
1	Discreta por cuadrante o puntiforme	0 – 20%
2	Mayor tamaño según área en el mismo Cuadrante	20 – 40%
3	Extiende más allá del límite del cuadrante óseo	40 – 60%
4	> 3 < 5. Erosiones puntiformes en los cuatro cuadrantes	60 – 80%
5	Colapso completo. 5 o más erosiones puntiformes	80 – 100%

Definición y puntaje del espacio articular:

La Artritis Reumatoide generalmente cursa con una disminución del espacio articular (DEA), por destrucción del cartílago articular se evalúa de forma conjunta con la alineación.

Se puntúa de 0 a 4 según la siguiente escala:

Puntaje de la disminución del espacio articular (DEA) o pinzamiento
0: Normal (Sin pinzamiento)
1: Dudoso (Pinzamiento asimétrico)
2: Pinzamiento menor al 50% del a superficie articular (generalizado)
3: Pinzamiento mayor al 50% de superficie articular o subluxación
4: Luxación completa o anquilosis
Una articulación con cirugía, tiene el puntaje máximo previo

La suma de las puntuaciones de la DEA del conjunto de articulaciones puede alcanzar un máximo de 120 en las manos y 48 en los pies.

Una vez realizada la valoración se obtiene un valor numérico que procede de la suma del valor del pinzamiento y de las erosiones, y el resultado final procede de la media de los valores obtenidos por los dos lectores. Los valores máximos alcanzables son en las erosiones 160 puntos para las manos y 120 para los pies, y en los pinzamientos, 120 puntos para las manos y 48 para los pies por lo que la suma máxima total es de 448 puntos.

La relación entre las distintas lesiones radiográficas y la discapacidad en la artritis reumatoide ya ha sido ampliamente estudiada (97, 101-103). La utilización de este índice tiene indudables ventajas, especialmente si se realiza por lectores entrenados, ya que es una técnica aplicable y reproducible en los ensayos clínicos y representa una variable objetiva de evolución y respuesta a un determinado tratamiento. Entre sus inconvenientes, podemos mencionar que no se evalúan todas las alteraciones morfológicas que pueden estar presentes en la artritis reumatoide (aumento de partes blandas, quistes subcondrales, osteopenia); no se valora la calidad de imagen, ni cambios en la proyección o posición, no se reflejan con exactitud pequeños cambios radiológicos y se considera que es una técnica con efecto techo. Además, no se especifica la actitud a seguir en una articulación operada, no se pueden identificar correctamente las erosiones si existe luxación o subluxación y no se evalúan los posibles fenómenos de reparación por lo que se considera imprescindible la obtención de un consenso en esos casos.

De cara a reducir la variabilidad y disminuir el error de la media, los dos lectores, la investigadora principal (lector 1: EAA) y un radiólogo experto en Aparato Locomotor (Lector 2: MDL), realizaron un entrenamiento previo que incluyó múltiples lecturas individuales con reuniones posteriores (2 por mes) para llegar a un consenso de los casos dudosos según las recomendaciones publicadas por D. van der Heijde. Finalmente se realizó una lectura a ciegas de 20 placas radiográficas de manos y pies escogidas al azar, para evaluar el grado de concordancia inter-lector según las guías publicadas (103). Los resultados alcanzados mostraron una alta concordancia, con una correlación intraclase de 0.9.

### **3.4.5. Densidad mineral ósea:**

La osteoporosis fue medida por densitometría ósea utilizando un densitómetro Hologic, definiendo osteoporosis como  $T < -2.5$  en columna total lumbar o cuello femoral.

### **3.5. Cuestionarios utilizados:**

#### **3.5.1. Discapacidad: Health Assessment Questionnaire modificado (mHAQ)**

El cuestionario original HAQ contiene 20 preguntas, mientras que el HAQ modificado (mHAQ), contiene 8 preguntas con cuatro diferentes respuestas, según el grado de dificultad que percibe el paciente para realizar las acciones: (0=ninguna dificultad, 1=alguna dificultad, 2=mucha dificultad, 3=imposible de realizar). Se calcula haciendo una media de los valores conseguidos, valores mayores indican mayor discapacidad (104).

Este índice evalúa el grado de dificultad física auto percibida para realizar diversas tareas de la vida diaria, es decir, el estado funcional del paciente. El estado funcional de cada paciente es diferente, varía según las habilidades innatas del individuo, sus necesidades, edad, prioridades y apoyo social (105, 106).

Es un cuestionario genérico, en el sentido de que no diferencia entre incapacidad causada por la artritis y la causada por otras situaciones asociadas a la enfermedad. En estudios realizados en la población general, la incapacidad se ha observado que aumenta con el tiempo, y esto podría asociarse a la edad, sexo y otras comorbilidades asociadas al envejecimiento además de las propias de la progresión de la enfermedad. Hasta un tercio de la población general presenta alguna incapacidad funcional pero es importante reseñar que en la población general no se han encontrado diferencias en el HAQ en relación al sexo (107).

Es un cuestionario cuyo sencillo formato, permite de forma rápida la evaluación de la satisfacción y el estado funcional del paciente y evalúa los cambios producidos en su situación funcional a lo largo de la evolución de la enfermedad, es decir, es sensible al cambio. La satisfacción del paciente es un criterio importante para ver la evolución clínica del paciente o incluso para decidir el inicio o el cambio de un tratamiento. Estos datos se unen a la historia, exploración física y hallazgos de laboratorio para obtener una evaluación global del paciente (104, 108).

Los datos de mHAQ se han correlacionado bien con los hallazgos de la exploración física, radiográficos y analíticos en los pacientes con Artritis Reumatoide y predicen, según diversas publicaciones, mayor incapacidad laboral, aumento de los costes originados por la enfermedad, un aumento de la cirugía articular y muerte prematura (109). El HAQ al inicio de la enfermedad hace una "curva J", es decir, al principio mejora por el inicio de tratamiento pero vuelven sus valores a subir progresivamente por la falta de control de la enfermedad si no se

ajusta el tratamiento de forma adecuada. En la AR establecida, el HAQ aumenta un 1% anual y en una media de 25 años aumenta un 1.0 (110). También se ha extendido el uso de esta herramienta en otras enfermedades reumáticas como LES, Espondilitis Anquilosante, artrosis.... (25, 109, 111, 112).

En este índice, la mínima variación con significación clínica se considera que es 0.2.

### **3.5.2. Calidad de vida: SF-36**

Para medir la calidad de vida utilizamos la versión española del cuestionario genérico de salud *Health Survey SF-36* (SF-36). La medición de la calidad de vida es la medida de desenlace principal de este estudio.

Esta herramienta intenta medir el nivel de calidad de vida relacionado con la salud, es decir, las perspectivas del paciente sobre sus habilidades para funcionar física y mentalmente. Conceptualmente está basado en un modelo de salud física y mental. No es un instrumento específico de patología reumática.

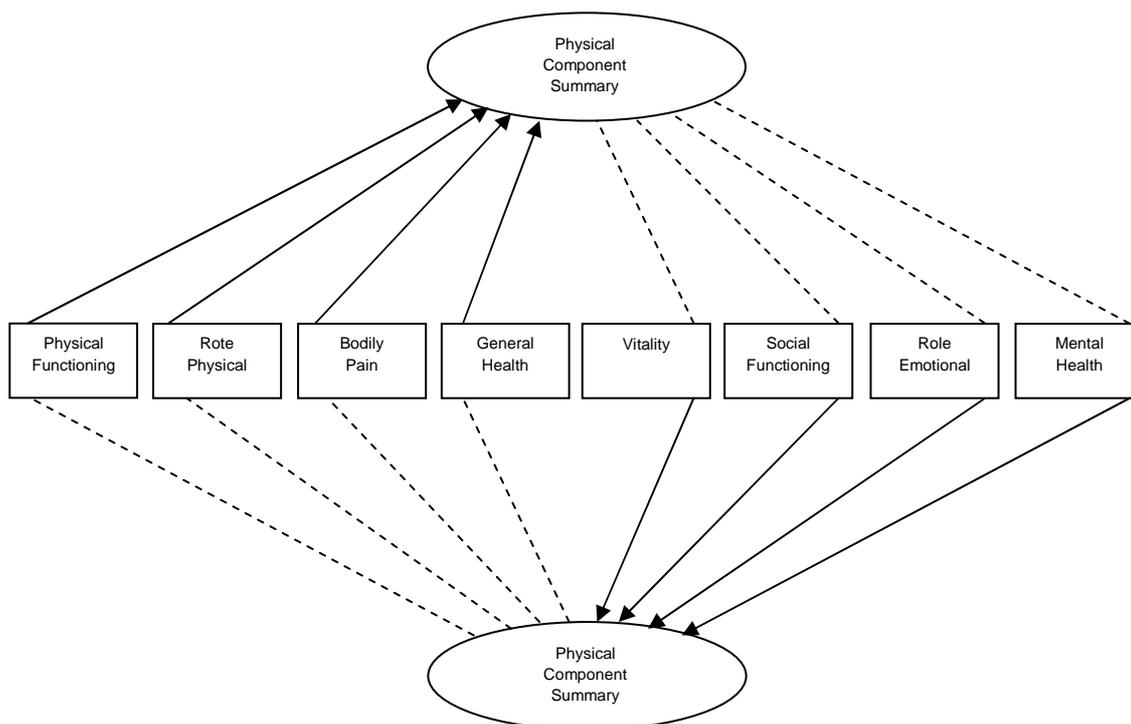
El cuestionario consiste en una escala auto aplicativa, cuya referencia temporal es el día de hoy. Se miden 36 ítems en 8 subescalas:

- Funcionamiento físico (FF):10 ítems
- Rol físico (RF):4 ítems
- Dolor (D):2 ítems
- Salud General (SG): 5 ítems
- Vitalidad (V): 4 ítems
- Funcionamiento social (FS): 2 ítems
- Rol emocional (RE): 3 ítems
- Salud mental (SM): 5 ítems

Las 8 subescalas se agrupan en 2 medidas sumarias, salud física (CSF) y salud mental (CSM). Los valores sumatorios se obtienen mediante un factor de análisis que ha sido validado para España.

- Salud física: FF, RF, D, SG,V
- Salud mental: SG, V, FS, RE, SM

Los ítems se puntúan con escalas de Likert de rango variable desde 1 hasta 6. Las escalas sumarias están interrelacionadas entre sí, como se puede observar en la imagen que se adjunta. (Cortesía Dra. GRACIELA ALARCON).



SF-36 Components and Subscales

Para cada dimensión los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud) hasta 100 (el mejor estado de salud). Sus resultados indican un perfil de calidad de vida, a mayores valores mejor percepción de calidad de vida.

El cuestionario SF-36 quizá sea en la actualidad el instrumento genérico para medir el estado de salud, tanto física como mental, de la población enferma y sana, más utilizado en todo el mundo. Se trata también de un instrumento auto administrado, traducido y validado en España, que dispone de normas poblacionales de referencia que pueden utilizarse para evaluar cuantitativa y cualitativamente el beneficio de una intervención (113). Para la recodificación de ítems se debe utilizar un software adecuado (114) (108, 115-119).

El SF-36 es un instrumento genérico no diseñado para su utilización específica en pacientes con AR sino que también se utiliza para evaluar calidad de vida en otras enfermedades reumatológicas y no reumatológicas. A modo de ejemplo en el LES el dominio de función física del SF-36 se ha asociado con fatiga, dolor, disfunción neurocognitiva, daño asociado a la enfermedad y comportamientos anormales frente a la enfermedad. Por su parte el dominio de función mental, se ha asociado a comportamientos anómalos frente la enfermedad, autoestima, duración de la enfermedad y desamparo aprendido (54).

### 3.5.3. Variables psico-sociales

#### 3.5.3.1. BECK (Beck depression inventory: BDI):

El cuestionario de la Depresión de Beck (Beck depression inventory: BDI), fue desarrollado en 1961 por Beck y colaboradores, siendo revisado en varias ocasiones, la última en 1979 (BDI-IA o simplemente BDI). En el año 1991 fue adaptada y traducida al castellano por Vázquez (120).

Es un cuestionario auto aplicativo desarrollado para evaluar los síntomas clínicos (intensidad somática) de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión evaluando el componente cognitivo de la depresión y el somático vegetativo pero no los síntomas motores o de ansiedad (121, 122). Hay que tener muy presente que su objetivo es cuantificar la sintomatología, no hacer un diagnóstico de la enfermedad. Mide el estado del paciente actual y en la última semana previa a su realización.

Existen varias versiones la más extensa de 42 ítems y la más breve de 13, la utilizada en este estudio es la versión de 21 ítems, con respuesta en escala Likert entre 0 ("nada") y 3 ("clínica extrema") con una puntuación máxima de 63. Un valor BDI de  $\geq 13$  se elige como punto de corte para sintomatología leve-moderada de acuerdo a las recomendaciones para su interpretación. Este cuestionario puede ser difícil de aplicar en personas graves y con bajo nivel cultural. En pacientes ancianos su especificidad es muy baja porque interfieren los síntomas motores, no evaluados adecuadamente en este cuestionario.

#### Técnica de corrección:

Para su corrección, se cuantifica entre 0 y 63 puntos, considerando que valores entre 0-9 indican ausencia de síntomas depresivos, 10-18 síntomas leves, 19-29 moderados, 30-63 severos. Entre 0-4 puntos, se puede estar negando los síntomas o fingiendo estar bien, ya que está por debajo de los valores de las puntuaciones de personas normales, no deprimidas. Puntuaciones mayores de 40, son mayores de las obtenidas en personas muy deprimidas lo que puede sugerir una exageración de la depresión o un trastorno de la personalidad tipo histriónico o límite. La pregunta 19 fue concebida para explorar un síntoma anoréxico.

En pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide el resultado de este cuestionario puede estar interferido por sus problemas somáticos en referencia al sueño, trabajo, apetito, función sexual y salud general. Estos problemas también se observan en otros cuestionarios de este tipo como el CES-D (122), lo que se ha llamado "contaminación de respuestas".

### 3.5.3.2. ISEL: Interpersonal Support Evaluation List

Cuestionario de 40 preguntas para determinar la percepción del paciente del apoyo social que posee.

Este cuestionario está compuesto por 4 subescalas: apreciación, apoyo tangible, autoestima y perteneciendo, con 10 preguntas cada una. Cada escala está compensada de forma que se preguntan algunas cuestiones en positivo y otras en negativo para que el paciente no esté inducido en las respuestas. Valores altos de ISEL indican un mayor apoyo social percibido por el paciente y se ha asociado a una menor clínica depresiva.

El significado de las subescalas es la siguiente:

- *Apreciación*: la percepción de la disponibilidad de tener a alguien con quien hablar.
- *Tangible*: la percepción de la disponibilidad de tener cosas materiales para ayudarnos.
- *Autoestima*: La percepción de que si nos comparan con alguien, somos mejores.
- *Perteneciendo*: La percepción de que se tienen personas alrededor con las que compartir cosas.

#### Técnica de corrección:

El resultado se calcula valorando cada escala por separado, con preguntas compensatorias, y se calcula la suma total de las 4 escalas (0-40). Los resultados finales se obtienen con la media de los cuatro, varían entre 0 y 10; cuanto mayor es el valor obtenido, mayor apoyo (123).

Este cuestionario no suele ser utilizado en la valoración de pacientes con AR pero si se ha usado en numerosas ocasiones en pacientes con Lupus, fundamentalmente en los resultados del grupo LUMINA (51-53, 55, 124) y donde se ha demostrado que un mayor apoyo social puede mejorar la clínica del paciente, lo que indica que existen factores ajenos a la enfermedad y por tanto modificables que pueden cambiar el curso de la misma. La importancia de medir esta variable se apoya en la idea de que el aislamiento social ha demostrado ser un factor de riesgo de morbi-mortalidad en ambos sexos, no solo en enfermedades reumáticas sino en diversa enfermedades crónicas(125).

### 3.5.3.3. Arthritis Helplessness Index (AHI)

El cuestionario AHI, fue posteriormente simplificado en el cuestionario Rheumatoid Arthritis Index (RAI ) de 5 preguntas.

Este instrumento mide la percepción del paciente de que sus síntomas pueden ser modificados o manejados. Contiene 15 preguntas para medir la percepción que tiene el paciente con artritis reumatoide de lo previsible y controlable que puede ser su enfermedad y el dolor que lleva asociada. Este estado psicológico se cree que puede ser el resultado de experiencias repetidas con resultados negativos o dolorosos, y que los individuos no pueden controlar o predecir. Como consecuencia, el individuo deja de intentar controlar su enfermedad y se convierte en un ser pasivo, llegando incluso a la depresión. Valores altos indican mayores grados de desamparo.

El desamparo aprendido comprende 3 tipos de déficits que pueden llevar a no poder asumir actitudes positivas para el cuidado de la salud en las enfermedades crónicas: déficits de motivación, cognitivos y emocionales(126).

En estudios anteriormente publicados en pacientes con AR, aplicando este cuestionario, se ha observado que unos valores altos en el resultado del test, se asocian a mayor edad, menos estudios académicos, baja autoestima, niveles altos de ansiedad y depresión, dificultad, dolor e insatisfacción en la realización de las tareas diarias medidas con el mHAQ (127). Además, en el seguimiento posterior durante un año, cambios en la dificultad en realizar las tareas diarias, se asociaban en cambios en este score. Parece que también presenta una buena correlación con la Escala Visual Analógica y con una mayor duración de la enfermedad (126). Respecto a su uso en otras enfermedades reumáticas, en un estudio de Engle E., publicado en 1990, (126), con 138 pacientes diagnosticados de LES se objetivó la asociación de un índice bajo con una mayor duración de la enfermedad, lo que se explica diciendo que a lo largo de la enfermedad los pacientes aprenden a conocer su enfermedad, reciben mayor atención y tratamiento. Por otro lado, asociaba un índice alto con una menor formación académica y una duración corta de la enfermedad, y son esos pacientes los que tienen una mayor impotencia funcional asociada a su LES o AR; en el caso de la AR hay estudios que demuestran un aumento de la mortalidad asociado a una baja preparación académica (128). Por lo tanto, se podría crear la hipótesis de que un índice alto de *desamparo aprendido* podría asociarse a un aumento de la morbilidad (por la incapacidad funcional) y la mortalidad de los pacientes.

El uso de este tipo de índices nos puede ayudar a definir el tipo de pacientes que se pueden beneficiar de programas de educación y de técnicas conductuales asociadas al manejo clásico farmacológico de la enfermedad. (129).Las

estrategias que podrían ser más aplicables para la mejora de este índice incluirían mejora en las habilidades personales, modelar (modeling), reestructuración cognitiva de los signos y síntomas de la enfermedad y mejora de las maniobras de afrontamiento de la enfermedad (130).

#### **3.5.3.4. IBQ: Illness Behaviour Questionnaire:**

Este cuestionario valora comportamientos anormales frente a la enfermedad. En muchas ocasiones en pacientes con dolor crónico existe una desproporción objetivo-subjetiva de su sintomatología y este cuestionario ofrece una herramienta para medir la dimensión del comportamiento frente a la enfermedad que se asocian a las experiencias previas del paciente, percepción, evaluación y respuestas sobre su estado de salud.

Este cuestionario fue desarrollado en 1983 por Pilowski y Spence, y está formado por 62 preguntas y las puntuaciones se obtienen a partir de 7 escalas de primer orden y 2 de segundo, una función discriminativa y se usa el Índice Whiteley de Hipocondriasis, que es una escala de 14 items, que maneja los miedos a la enfermedad, las preocupaciones somáticas y las convicciones de la enfermedad.

Las escalas se resumen brevemente a continuación (entre paréntesis las preguntas que lo evalúan):

- Escala 1: Hipocondriasis general (GH): Puntuaciones altas indican una preocupación fóbica, ansiosa de la enfermedad. (1, 2, 20, 21, 24, 34, 37,38)
- Escala 2: Convicción de enfermedad (DC): Puntuaciones altas indican una preocupación con los síntomas y una creencia de que se tiene una enfermedad así como la seguridad de que no se va a responder a la medicación. (10, 16, 41, 50)
- Escala 3: Percepción psicológica versus somática de la enfermedad (PS): Puntuaciones altas indican una percepción de la enfermedad psicósomática mientras que puntuaciones bajas indican una tendencia a la somatización. (10, 16, 26, 44)
- Escala 4: Inhibición afectiva (AI). Puntuaciones altas indican una dificultad en la comunicación interpersonal, con sentimientos negativos hacia los otros. (22, 36, 53, 58, 62)
- Escala 5: Disturbios afectivos (AD): puntuaciones altas indican la presencia de ansiedad y depresión. (12, 18, 47, 54, 59)
- Escala 6: Negación (D): Puntuaciones altas indican una tendencia a negar el stress de la vida diaria en general y tienden a atribuir todos sus

problemas a sus enfermedades. Una puntuación baja indica la presencia de una vida estresada y no atribuida a enfermedad. (27, 31, 43, 60)

- Escala 7: Irritabilidad (I): Puntuaciones altas indican una fricción en el contexto interpersonal. (4, 17,51, 56, 61)

Los factores de segundo orden son la *“Afirmación de la enfermedad”* (DA) que combina las escalas 2 y 3 (DC+ PS) y la *“Escala afectiva”*(AS) que combina las escalas 1, 5 y 7 (GH+AD+I). Existe una *Función Discriminativa* que consiste en una media de los valores de las escalas 2(DC), 3(PS), 6(D) y 7(I).

#### Interpretación:

Este cuestionario validado de 62 ítems, mide las actitudes, respuestas e ideas sobre la forma del paciente de enfrentarse a la enfermedad. La puntuación varía entre 0-35. En estudios generales de enfermedades reumatológicas se suele usar el valor global, la suma de las escalas 1 a 7. Cuanto mayor es la puntuación obtenida por el paciente, indica la menor adecuación del paciente a su enfermedad o comportamientos anormales frente a la misma (131-133).

#### **3.5.3.5. EFICACIA PERSONAL (EP):**

Cuestionario que intenta medir la Eficacia Personal, que se define como la creencia que tiene uno mismo de ser capaz de llevar a cabo un comportamiento o una tarea específica en el futuro (134, 135). Aunque se relaciona con otros conceptos psicológicos, como el autocontrol y la desesperanza, a diferencia de éstos, depende únicamente del comportamiento del individuo. La eficacia personal, se evalúa en unas cuestiones específicas de la enfermedad, no en general, porque por ejemplo, una persona puede ser capaz de controlar la medicación que toma a diario pero no es capaz de relajarse para aliviar el dolor.

La teoría de la eficacia personal se basa en varios conceptos:

- La eficacia personal percibida por el paciente para determinados comportamientos que afectan al estado de la salud, predicen el estado de salud futuro ya que las personas comprueban que el resultado de un comportamiento determinado comporta una mejora en su salud y por tanto esa actitud es valorada positivamente.
- La EP no es un concepto estático, puede modificarse a lo largo de la evolución de la enfermedad gracias al aprendizaje.
- El aumento de la EP se traduce en un incremento en la salud en las áreas afectadas por esos determinados comportamientos.

### Corrección:

El cuestionario contiene 6 preguntas y una escala de respuesta que varía de 0 a 100 (totalmente inseguro a totalmente seguro de poder realizar una acción). El resultado es la media de los resultados obtenidos. Si faltan un cuarto de los datos, la media se calcula con los que están pero si fallan más, no se puede realizar el cálculo.

### Interpretación:

Existe una asociación ya demostrada entre niveles altos de Eficacia Personal y la capacidad del paciente para manejar distintos síntomas de la artritis, y por lo tanto, mejorar el control del dolor.

Sería importante enseñar al paciente estrategias para mejorar sus habilidades en el manejo de la enfermedad, como por ejemplo controlar el temor a realizar una actividad por miedo a tener dolor, conocer mejor la enfermedad para entender los síntomas que pueden aparecer, el pronóstico de la misma o las complicaciones posibles, hablar con otros pacientes en asociaciones de pacientes...todo ello encaminado a un mejor afrontamiento de la enfermedad.

## **3.6. Análisis estadístico:**

Se utilizaron análisis descriptivos estándares para la descripción de las distintas variables. En primer lugar se realizaron comparaciones univariantes de todas las variables anteriormente descritas (sociodemográficas, clínico-analíticas, radiológicas, terapéuticas, de comorbilidad, psico-sociales así como de discapacidad y de calidad de vida como principales medidas de desenlace). Para estas comparaciones se utilizó la prueba de t de Student. Aunque se fue consciente que no todas las variables tenían una distribución normal se consideró que esta prueba era lo suficientemente robusta cuando se utilizan tamaños muestrales por encima de 60 elementos en cada grupo (136). De cualquier forma se confirmaron los resultados en aquellos casos con variables con distribución claramente no normal utilizando la prueba de U de Mann-Whitney sin que se observaran variaciones significativas.

A continuación y con el fin de evaluar que variables se asociaban de forma independiente con los parámetros de las medidas de desenlace en los que se habían encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes estudiados, se realizaron análisis multivariantes. Para la realización de estos análisis se utilizaron modelos multivariantes de regresión lineal ajustados para edad, en los que se introdujeron todas aquellas variables que presentaban diferencias inter-género estadísticamente significativas en el análisis univariante o

aquellas otras que se consideraron conceptualmente relevantes, usando los resultados del SF-36 y del mHAQ como outcome y el género como regresor. En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. En ningún caso se realizaron correcciones por comparaciones múltiples.

Todos los análisis se realizaron con el paquete Stata 12/E (Stata Corp., College Station, TX).

## 4. RESULTADOS

### Datos Socio-demográficos: Tabla 1

Los dos grupos de pacientes, 70 hombres y 70 mujeres debutaron a una edad similar ( $49.9 \pm 13.4$  y  $52.9 \pm 13.6$  años respectivamente,  $p=0.18$ ) y su nivel educativo, medido por años de asistencia al colegio, no presentó diferencias significativas, ( $7.9 \pm 2.8$  vs  $8.3 \pm 3.2$ ;  $p=0.47$ ).

En cuanto a su estado civil, más hombres estaban solteros que mujeres ( $17.1$  vs  $8.5$ ,  $p=0.13$ ) y más hombres casados que mujeres con diferencias no significativas ( $81.4$  vs.  $72.8\%$ ,  $p=0.23$ ). El número de mujeres separadas y/o divorciadas era mayor que en el grupo de los hombres ( $8.5$  vs.  $0\%$ ,  $p=0.03$ ) e igualmente había en nuestro grupo un mayor número de viudas ( $10.0\%$  vs.  $1.4\%$ ,  $p=0.06$ ).

Respecto a la situación laboral, un mayor número de hombres permanecían activos laboralmente ( $37.1$  vs  $25.7$ ;  $p=0.14$ ) aunque dicha diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Si se encontraron diferencias significativas, en lo relativo al número de hombres, en comparación al de mujeres, retirados de su trabajo por la incapacidad producida por su enfermedad ( $27.1$  vs  $12.8\%$ ;  $p=0.03$ ). Por otro lado, un significativo mayor número de mujeres declaraban que se dedicaban a las labores del hogar en comparación con los hombres independientemente de su estado laboral ( $81.4$  vs  $1.4\%$ ,  $p<0.01$ ).

**Tabla1:** Datos sociodemográficos, edad al diagnóstico, estado civil, nivel educativo y situación laboral

	Mujeres, n=70	Hombres, n=70	p
Edad diagnóstico,(años, n $\pm$ DE)	49.9 $\pm$ 13.4	52.9 $\pm$ 13.6	0.18
Solteros	6(8.5)	12(17.1)	0.13
Casados	51(72.8)	57(81.4)	0.23
Divorciados/separados	6(8.5)	0(0.0)	0.03
Viudos	7(10.0)	1(1.4)	0.06
Nivel educativo,(años, n $\pm$ DE)	7.9 $\pm$ 2.8	8.3 $\pm$ 3.2	0.47
Activos laboralmente	18(25.7)	26(37.1)	0.14
Retirados por incapacidad	9(12.8)	19(27.1)	0.03
Labores del hogar	57(81.4)	1(1.4)	<0.01

Los valores se expresan en n (%) salvo indicación expresa.

### **Características clínicas y analíticas de la enfermedad** (tabla 2) (tabla3)

Los dos grupos tenían un tiempo de evolución similar de la enfermedad (82.4  $\pm$ 74.5 vs 81.3  $\pm$ 74.0 meses; p=0.93). Las manifestaciones extra articulares estaban presentes en 16% de las mujeres frente a un 24% de los hombres (p=0.31).

A la exploración articular, en número de articulaciones tumefactas (NAT: 2.3 ( $\pm$ 3.5) vs.1.7 ( $\pm$ 3.6), p=0.32) y dolorosas (NAD: 4.2 ( $\pm$ 6.6) vs. 3.2 ( $\pm$ 5.3), p=0.32) no mostraron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes.

El índice DAS28 que asocia varios de los datos previos como marcador de actividad de la artritis no refleja diferencias entre ambos grupos (3.8  $\pm$  (1.4) vs 3.5 ( $\pm$ 1); p=0.21).

La valoración global de la enfermedad por el médico (MDGA: 32.1  $\pm$ (24.7) vs 27.4 ( $\pm$ 25.5); p=0.26) y del paciente (PGA: 39.8  $\pm$ (23.8) vs.36.2 ( $\pm$ 26.9); p=0.40) fue, así mismo, similar en ambos géneros.

Se encontraron, diferencias significativas en los valores de Hemoglobina (13.0 ( $\pm$ 1.3) vs. 14.5 ( $\pm$ 3.7), p= 0.01). Los reactantes de fase aguda como marcadores de actividad de la enfermedad tampoco mostraron diferencias relevantes entre hombres y mujeres: VSG (31.3 ( $\pm$ 19.3) vs. 34.0 ( $\pm$ 26.4), p=0.48); PCR (8.4 ( $\pm$ 13.6) vs.10.2 ( $\pm$ 13.4), p=0.43).

**Tabla 2:** Datos clínicos y analíticos:

	Mujeres, n=70	Hombres, n=70	p
Duración enfermedad,(meses)	82.4 $\pm$ 74.5	81.3 $\pm$ 74.0	0.93
M. Extraarticular n (%)	8 (16.0)	24 (24.0)	0.31
Hemoglobina, (g/dL)	13.0 $\pm$ 1.3	14.5 $\pm$ 3.7	0.01
PCR, (mg/L)	8.4 $\pm$ 13.6	10.2 $\pm$ 13.4	0.43
VSG, (mm/h)	31.3 $\pm$ 19.3	34.0 $\pm$ 26.4	0.48
FR positivo, n (%)	41 (58.5)	43 (61.4)	0.58
ACPA positivo, n (%)	47 (67.1)	49 (68.5)	0.71
ANA positivo, n (%)	23 (32.8)	18 (25.7)	0.35

Los valores se expresan en media ( $\pm$ DE) salvo indicación expresa.

RF: Factor Reumatoide positivo; ACPA: Anticuerpos anti péptido citrulinado; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; ANA+: Anticuerpos antinucleares

**Tabla 3:** Variables de actividad de la enfermedad:

	Mujeres, n=70	Hombres, n=70	p
NAD28	4.2 $\pm$ 6.6	3.2 $\pm$ 5.3	0.32
NAT28	2.3 $\pm$ 3.5	1.7 $\pm$ 3.6	0.32
PGA	39.8 $\pm$ 23.8	36.2 $\pm$ 26.9	0.40
MD-GA	32.1 $\pm$ 24.7	27.4 $\pm$ 25.5	0.26
DAS28	3.8 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 1.4	0.21
mSVH			
-DEA	13.8 $\pm$ 23.8	11.9 $\pm$ 14.6	0.58
-EA	10.9 $\pm$ 26.3	10.4 $\pm$ 14.9	0.90
-Total	24.6 $\pm$ 48.4	22.1 $\pm$ 27.7	0.71

Los valores se expresan en media ( $\pm$ DE) salvo indicación expresa.

NAD28: Articulaciones dolorosas; NAT28: Articulaciones tumefactas. PGA: Valoración global del paciente; MD-GA: Valoración global del médico; DAS28:28 joint disease activity score; mSVH : Método Sharp Van der Heijde modificado. DEA: Disminución del espacio articular. EA :Erosión Articular

Con respecto a los parámetros inmunológicos analizados, los porcentajes globales de positividad fueron los esperados en una cohorte estándar de AR sin que se observaran diferencias apreciables entre ambos géneros. El factor reumatoide fue positivo en 58.5% de las mujeres frente a un 61.4% de los hombres ( $p=0.58$ ), los anticuerpos anticitrulinados (ACPA) en un 67.1% frente a un 68.5%, ( $p=0.71$ ), y los anticuerpos antinucleares (ANA) en un 32.8% de las mujeres frente a un 25.7% respectivamente, ( $p=0.35$ ).

La afectación radiográfica medida por el método de Sharp Van der Heidje modificado tampoco mostró diferencias significativas tanto en el índice global ( $24.6\pm 48.4$  vs  $22.1\pm 27.7$ ;  $0.71$ ), como en los subíndices de erosiones ( $10.9 \pm 26.3$

vs 10.4 ±14.9; p=0.90) o de pinzamientos articular (13.8 ±23.8 vs 11.9 ±14.6; p=0.58). (Tabla 3)

En el apartado referente al tratamiento de la enfermedad (tabla 4) se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la media de FAMES recibidos (2.0 (±1.27) vs 1.6 (±0.96), p=0.01), pero no en el porcentaje de uso particular de metotrexato (87.1 % vs. 92%, p=0.26), salazopirina (11.4% vs. 4.2%, p=0.11) o antipalúdicos (25.7% vs. 21.4%, p=0.55). Sólo se encontró diferencia en la utilización de Leflunomida (61.4% en mujeres vs. 25.7% en hombres, p<0.01). Tampoco se encontraron diferencias en el número de pacientes tratados con corticoides (67.1% vs. 57.1%, p=0.22), ni fármacos biológicos (37.1% vs. 30.0%, p=0.37).

**Tabla 4:** Tratamientos farmacológicos recibidos.

	Mujeres, n=70	Hombres, n=70	p
NºTotal (media± DE)	2.0 ±1.27	1.6 ±0.96	0.01
Metotrexate	61(87.1)	65(92.0)	0.26
Leflunomida	43(61.4)	18(25.7)	0.00
Antipalúdicos	18(25.7)	15(21.4)	0.55
Salazopirina	8(11.4)	3(4.2)	0.11
Otros	9(12.8)	8(11.4)	0.79
Biológicos	26(37.1)	21(30.0)	0.37
Esteroides	47(67.1)	40(57.1)	0.22

Los valores se expresan en n (%) salvo indicación expresa.

Los hombres del estudio fueron sometidos más frecuentemente a intervenciones quirúrgicas debido a la AR que las mujeres (11.4 vs. 22.8%; p: 0.07).

#### **Comorbilidades:** (tabla 5)

Nuestro estudio demostró diferencias significativas en el perfil de ciertas comorbilidades entre ambos géneros.

Un mayor número de hombres sufrían Diabetes Mellitus (22.8 vs. 8.5%, p=0.02), ulcus péptico (18.5 vs. 5.7%; p=0.02), EPOC (17.1 vs. 2.8%; p<0.01) y enfermedad cardiovascular (10.0 vs. 1.4%; p=0.02).

Por el contrario las mujeres presentaban más frecuentemente osteoporosis (18.5 vs. 5.7%; p=0.02) y depresión (28.5 vs. 2.8; p<0.01). De hecho cuando se midió la intensidad de la sintomatología depresiva mediante el cuestionario de

Beck, ésta resultó de mayor intensidad en mujeres que en hombres. ( $10.7 \pm 7.5$  vs.  $7.8 \pm 6.8$ ,  $p=0.01$ ).

No se encontraron diferencias en el resto de las variables estudiadas entre las que se encuentran la HTA (32.8 vs. 25.7%,  $p=0.35$ ), Dislipemia (27.1 vs. 30.0%,  $p=0.7$ ), número de neoplasias sólidas (1.4 vs. 5.7%,  $p=0.17$ ), ni neoplasias hematológicas (0.0 vs. 1.4%,  $p=0.31$ ).

En cuanto al tabaco, no se encuentran diferencias en el número de fumadores actuales entre los hombres y las mujeres pero los hombres en mayor porcentaje habían sido fumadores en el pasado.

**Tabla 5:** Comorbilidades:

	Mujeres, n=70, (%)	Hombre, n=70, (%)	p
Fumador activo	21(30.0)	19(27.1)	0.70
Ex-fumador	13(18.5)	28(40.0)	<0.01
Hipertension	23(32.8)	18(25.7)	0.35
Diabetes	6(8.6)	16(22.8)	0.02
Dislipidemia	19(27.1)	21(30.0)	0.70
Depresion	20(28.5)	2(2.8)	<0.01
Neoplasia Sólida	1(1.4)	4(5.7)	0.17
Neoplasia Hematologica	0(0.0)	1(1.4)	0.31
Insuficiencia Cardiaca	0(0.0)	0(0.0)	0.0
Cardiopatía Isquémica	1(1.4)	7(10.0)	0.02
EPOC	2(2.8)	12(17.1)	0.00
Otros Eventos Cardiovasculares	4(5.7)	5(7.1)	0.73
Ulcus Péptico	4(5.71)	13(18.5)	0.02
Osteoporosis	13(18.6)	4(5.7)	0.02
Otras Comorbilidades	24(34.3)	18(25.7)	0.26

Los valores se expresan en n (%) salvo indicación expresa.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica;

**Variables socio-psicológicas:** (tabla 6)

La medición de la actitud de los pacientes frente a la enfermedad con el cuestionario IBQ, mostró un peor afrontamiento frente a la misma en el grupo de mujeres, pero con diferencias no significativas ( $11.9 \pm 6.0$  vs.  $10.5 \pm 5.8$ ,  $p=0.18$ ).

Según se ha mencionado previamente al hablar de las diferencias en las comorbilidades, el cuestionario de BECK (BDI) mostró una mayor intensidad de la sintomatología depresiva entre las mujeres ( $10.7 \pm 7.5$  vs.  $7.8 \pm 6.8$ ,  $p=0.01$ ).

La medición de la Eficacia Personal (EP), es decir la capacidad de los pacientes para afrontar las diferentes situaciones a las que se enfrentan a lo largo de su enfermedad, fue similar en ambos grupos ( $63.5 \pm 19.2$  vs.  $61.5 \pm 21.9$ ,  $p=0.55$ ).

Cuando determinamos la percepción de los pacientes tienen del apoyo social en lo que respecta a su enfermedad tampoco encontramos diferencias de género utilizando el cuestionario ISEL ( $8.05 \pm 1.3$  vs.  $8.0 \pm 1.2$ ,  $p=0.89$ ).

Finalmente al evaluar la actitud reumatológica, que traduce la percepción del paciente con artritis reumatoide de lo previsible y controlable que puede ser su enfermedad y el dolor que lleva asociados, a través del cuestionario auto aplicativo RAI igualmente no se observaron diferencias apreciables entre ambos grupos de pacientes, ( $42.3 \pm 6.6$  vs.  $41.4 \pm 6.9$ ,  $p=0.40$ ).

**Tabla 6:** Parámetros psicosociales:

	Mujeres, n=70		Hombres, n=70		p
BDI	10.7	± 7.5	7.8	± 6.8	0.01
EFICACIA PERSONAL	63.5	±19.2	61.5	±21.9	0.55
IBQ	11.9	± 6.0	10.5	± 5.8	0.18
ISEL total	8.0	± 1.3	8.0	± 1.2	0.89
RAI	42.3	± 6.6	41.4	± 6.9	0.40

Los valores se expresan en media ( $\pm$ DE) salvo indicación expresa.

BDI: Beck Depression Inventory; IBQ: Illness Behaviour Questionnaire; ISEL total: Interpersonal Support List, valor total; RAI (LH score): Arthritis Helplessness Index, LH score;

### **Variables Pronósticas**

En el análisis univariante, la capacidad funcional en nuestros pacientes, medida por el cuestionario mHAQ fue significativamente peor en el grupo de mujeres ( $0.89 \pm 2.6$  vs  $0.22 \pm 0.9$ ;  $p=0.04$ ) indicando una mayor incapacidad producida por la enfermedad en este grupo.

Con respecto a la evaluación de la calidad de vida realizada con el cuestionario SF-36, las mujeres presentaron peores resultados en algunas de sus dominios como la Salud Mental (SM): ( $63.7 \pm 22.0$  vs  $71.8 \pm 21.1$ ;  $p=0.02$ ), Salud General (SG): ( $41.3 \pm 21.7$  vs  $50.0 \pm 24.3$ ;  $p=0.02$ ), Funcionamiento Físico (FF) ( $57.7 \pm 22.1$  vs  $67.3 \pm 22.7$ ;  $p=0.01$ ) y la medida Sumatoria de Componente físico (CSF) ( $39.3 \pm 8.9$  vs  $42.4 \pm 9.3$ ,  $p=0.04$ ).

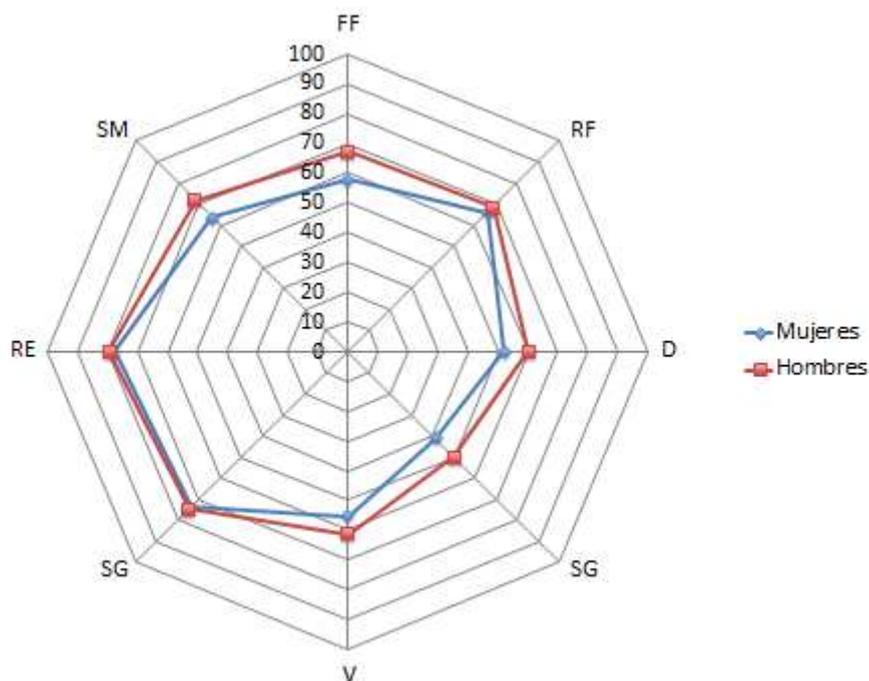
Por el contrario, no encontramos diferencias en el resto de las subescalas como Vitalidad (V): ( $55.2 \pm 20.6$  vs  $61.2 \pm 19.3$ ,  $p=0.07$ ), Dolor (D): ( $52.0 \pm 27.1$  vs  $60.0 \pm 27.3$ ,  $p=0.08$ ), Rol emocional (RE): ( $77.7 \pm 26.3$  vs  $79.1 \pm 24.7$ ,  $p=0.70$ ), Rol físico (RF): ( $66.0 \pm 25.7$  vs  $68.4 \pm 25.5$ ,  $p=0.50$ ), Funcionamiento social (FS) : ( $73.7 \pm 26.7$  vs  $74.6 \pm 23.9$ ,  $p=0.80$ ) o el Componente sumatorio de Salud Mental (CSM): ( $47.6 \pm 12.2$  vs  $49.5 \pm 10.0$ ,  $p=0.31$ ). (Figura 1)(Tabla 7).

**Tabla 7:** Cuestionario SF-36: calidad de vida asociada a la salud.

	Mujeres, n=70	Hombres, n=70	p
FF	57.7 (22.1)	67.3 (22.7)	0.01
RF	66.0 (25.7)	68.4 (25.5)	0.50
D	52.0 (27.1)	60.0 (27.3)	0.08
SG	41.3 (21.7)	50.0 (24.3)	0.02
V	55.2 (20.6)	61.2 (19.3)	0.07
SG	73.7 (26.7)	74.6 (23.9)	0.80
RE	77.7 (26.3)	79.1 (24.7)	0.70
SM	63.7 (22.0)	71.8 (21.1)	0.02
CSF	39.3 (8.9)	42.4 (9.3)	0.04
CSM	47.6 (12.2)	49.5 (10.0)	0.31

Los valores se expresan en media ( $\pm$ DE) salvo indicación expresa.

**Figura 1:** Dominios del Short Form-36 (SF-36) en 70 mujeres y 70 hombres con Artritis Reumatoide



-Funcionamiento físico (FF), Rol físico (RF), Vitalidad (V), Salud General (SG), Dolor (D), Funcionamiento social (FS), Rol emocional (RE), Salud mental (SM), Componente sumatorio de Salud Mental (CSM), Componente Sumatorio físico (CSF)

## **Análisis multivariantes**

### **CALIDAD DE VIDA: SF-36**

Se llevaron a cabo una serie de análisis multivariantes (MV) de regresión lineal para clarificar los factores relacionados con las diferencias encontradas en los diferentes dominios del SF-36, donde las mujeres presentaban peores datos en cuanto a el Funcionamiento físico (FF) y el sumatorio del componente físico (CSF), Salud Mental (SM) y Salud General (SG). Como se ha explicado en el apartado de métodos, en cada una de las variables de desenlace en las que se había observado en el análisis univariante diferencias de género significativas, sobre un modelo básico ajustado por la edad al diagnóstico, se fueron añadiendo de forma secuencial aquellas variables que habían mostrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en el análisis univariante, así como alguna otra con diferencias numéricas pero considerada potencialmente relevante como el IBQ, que solo mostraba diferencias intergénero numéricas pero estadísticamente no significativas. En el caso del FF la asociación con el género observada en el análisis univariante, perdía significación estadística al introducir de forma individual las variables BDI, osteoporosis y número de FAMEs utilizados. En el modelo final estas tres variables mantenían una asociación independiente con el desenlace sin que se observara asociación con el género (Tabla 8). De la misma forma se exploraron las asociaciones con el CSF. En el modelo final las variables que fundamentalmente explicaban la asociación con género vista en el análisis univariante fueron el BDI y el número de FAMEs utilizados (Tabla 9). También se observó una asociación estadística con el IBQ. Como se ha dicho en esta variable las mujeres puntuaron numéricamente más que los hombres. Sin embargo en los modelos exploratorios parciales mostraron que la introducción del IBQ no tenía mayor incidencia en la asociación género-CSF. Por lo tanto el resultado observado en el modelo final indicaría una asociación directa de este ítem con el desenlace analizado sin capacidad explicativa sobre la asociación género-CSF del análisis univariante. No se observó asociación con osteoporosis.

Por lo que respecta a SM (tabla 10) y SG (tabla 11). En ambos casos, en el modelo final únicamente se encontraron asociaciones significativas con BDI e IBQ. Además esta última variable, en estos dos casos si tenía poder explicativo sobre la asociación observada con género en los análisis univariantes pues su introducción en los modelos parciales hacía que se perdiera la significación de la asociación del género con SM y SG.

## CAPACIDAD FUNCIONAL: m-HAQ

Se realizaron de la misma forma que lo anteriormente comentado con el SF36 análisis multivariantes con el mHAQ. En este caso en el modelo final las variables que mostraron una asociación independiente con un mayor grado de discapacidad y que por tanto fundamentalmente explicaban la mayor discapacidad observada en las mujeres eran una mayor edad al diagnóstico de la enfermedad, la presencia de osteoporosis y la utilización de un mayor número de FAMES durante la enfermedad (Tabla 12)

**Tabla 8:** Variables asociadas a Funcionamiento físico (FF).

	Coeficiente	IC95% <sup>†</sup>	p
Género*	1.38	-5.42, 8.18	0.68
Edad diagnóstico	-0.06	-0.31, 0.19	0.62
BDI	-1.00	-1.60, -0.40	<0.01
Osteoporosis	-17.67	-28.28, -7.07	<0.01
IBQ	-0.31	-1.04, 0.42	0.40
Nºtotal tratamientos	-5.66	-8.70, -2.62	<0.01

\*Mujeres se usan como referencia. <sup>†</sup>Intervalo de confianza 95%

**Tabla 9:** Variables asociadas a Componente Sumatorio Físico (CSF).

	Coeficiente	IC95% <sup>†</sup>	p
Género*	0.04	-2.77, 2.86	0.97
Edad diagnóstico	0.00	-0.09, 0.11	0.91
BDI	-0.28	-0.53, -0.03	0.02
Osteoporosis	-2.83	-7.23, 1.55	0.20
IBQ	-0.30	-0.61, -0.00	0.04
Nºtotal tratamientos	-2.96	-4.22, -1.70	<0.01

\*Mujeres se usan como referencia. <sup>†</sup>Intervalo de confianza 95%

**Tabla 10:** Variables asociadas a Salud Mental (SM).

	Coeficiente	IC95% <sup>†</sup>	p
Género*	2.1	-3.3, 7.42	0.44
Edad diagnóstico	0.12	-0.08, 0.32	0.23
BDI	-1.30	-1.8, -0.8	<0.01
IBQ	-0.30	-1.82, -0.67	0.04
Osteoporosis	1.56	-6.58, -9.69	0.71

\*Mujeres se usan como referencia. <sup>†</sup>Intervalo de confianza 95%

**Tabla 11:** Variables asociadas a Salud General (SG).

	Coeficiente	IC95% <sup>†</sup>	p
Género*	3.80	-2.9, 10.5	0.27
Edad diagnóstico	0.23	-0.02, 0.48	0.07
BDI	-0.80	-1.4, -0.2	0.01
IBQ	-1.4	-2.1, -0.6	<0.01
Osteoporosis	1.02	-9.19, 11.22	0.84

\*Mujeres se usan como referencia. <sup>†</sup>Intervalo de confianza 95%

**Tabla 12:** Variables asociadas a la discapacidad (mHAQ).

	Coeficiente	IC95% <sup>†</sup>	p
Género*	-0.30	-0.95, 0.35	0.36
Edad diagnóstico	-0.02	-0.05, -0.00	0.03
Osteoporosis	1.16	0.12, -2.20	0.02
Nºtotal tratamientos	0.32	0.03, 0.62	0.02

\*Mujeres se usan como referencia. <sup>†</sup>Intervalo de confianza 95%



## 5. DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que **las mujeres** con AR, como grupo, en comparación con los hombres, desarrollan **unos peores niveles calidad de vida** y una percepción de una **mayor limitación** funcional. Es un hecho conocido que la AR es una enfermedad compleja donde interactúan factores físicos, comorbilidades y variables psicosociales (137). De acuerdo con la revisión de la literatura realizada, este es el primer estudio sobre las diferencias de género en la AR que compara dos cohortes similares de pacientes de distinto género analizando al mismo tiempo características biomédicas intrínsecas de la enfermedad, comorbilidades y aspectos psicosociales que se ha demostrado que tienen un impacto relevante en el curso de enfermedades inflamatorias crónicas como la AR.

De hecho, en nuestro estudio los análisis estadísticos realizados sugieren que las diferencias intergénero obtenidas en los dominios SM y SG del SF-36 pueden ser explicados fundamentalmente por una mayor prevalencia e intensidad de la sintomatología depresiva entre las mujeres, y quizá también por un peor comportamiento ante la enfermedad. Por su parte, depresión y osteoporosis fueron las dos variables que explicaban los peores resultados de las mujeres en los dominios físicos (CSF y FF) del SF-36 y en el índice mHAQ.

### 1. DATOS SOCIO-DEMOGRAFICOS

Socio demográficamente los dos subgrupos de pacientes eran globalmente comparables. No obstante, merece la pena resaltar dos campos donde se apreciaban ciertas diferencias.

Por un lado un mayor número de mujeres vivían sin pareja (solteras, viudas, separadas o divorciadas). Esto podría suponer que este grupo de pacientes podría tener un menor apoyo social, el cual juega un papel significativo en la evolución de las enfermedades crónicas habiéndose demostrado que el aislamiento social puede aumentar la morbi-mortalidad en la población general. El matrimonio, posiblemente reflejando la influencia del apoyo social, se ha asociado con disminución en la progresión de la incapacidad funcional en pacientes con AR (138-140). Por otra parte, también se ha demostrado lo contrario, una mala relación de pareja, puede actuar como un factor estresante y actual como factor de riesgo de AR (140, 141). En cualquier caso las diferencias observadas en este ámbito no alcanzaron significación estadística y como se señalará más adelante cuando el apoyo social se evaluó de una forma objetiva utilizando el cuestionario ISEL, no se observaron diferencias entre ambos géneros.

Por otro lado, resulta de interés atender al diferente perfil laboral de mujeres y hombres que probablemente deriva del diferente rol social que clásicamente ha

venido desarrollando la mujer en nuestra sociedad, aunque esta circunstancia esté claramente evolucionando en las últimas décadas. En primer lugar llama la atención que las mujeres se retiran menos de su trabajo por causa de la enfermedad (12.8% vs 23%  $p=0.03$ ). Esta aparente paradoja, dada la mayor discapacidad funcional percibida por las mujeres, se explica fácilmente por dos razones. Primero y fundamental un menor número de las mujeres del estudio trabajaban fuera de casa por lo que el porcentaje de jubiladas por la enfermedad sobre el total de mujeres en el estudio era claramente menor que el de los hombres. Segundo, es probable que entre los hombres predominen más los trabajos que requieran un cierto grado de demanda física y en los que un trabajador con una enfermedad como la AR sea más fácilmente jubilado. En cualquier caso y al margen de diferencias entre ambos géneros, los datos globales de incapacidad laboral subrayan el hecho de que la AR puede impactar de forma notable en la vida laboral de los pacientes e incluso conducir a su exclusión del mercado laboral como ya ha sido previamente publicado (142, 143).

En segundo lugar, otro dato interesante del estudio es que muestra como de forma abrumadoramente mayoritaria son las mujeres las que realizan las tareas domésticas. A este respecto, se podría hipotetizar que la necesidad de realizar dichas tareas puede hacer patente una mayor limitación funcional. Sin embargo, este punto es difícil de demostrar de forma objetiva, especialmente porque dado el casi nulo número de pacientes varones a cargo de dichas tareas en este estudio, no es posible analizar esta variable de una forma adecuada.

## 2. CARACTERISTICAS BIOMEDICAS DE LA ENFERMEDAD

Los dos grupos de pacientes estudiados fueron homogéneos en cuanto a la edad, duración de su enfermedad, presencia de enfermedad extraarticular y características inmunológicas como la positividad del factor reumatoide, anticuerpos anti péptido citrulinado o anticuerpos antinucleares.

No encontramos tampoco diferencias significativas en la actividad de la enfermedad medida tanto por la valoración clínica de los recuentos de articulaciones dolorosas o tumefactas, o las escalas de valoración global del daño del médico o del paciente, marcadores analíticos de inflamación como la VSG, PCR, o en los resultados de los índices compuestos como el DAS28. Aunque el diseño de este estudio es transversal y no nos permite extraer conclusiones definitivas sobre el curso evolutivo global de la enfermedad, nuestros datos sugieren que en nuestro grupo de pacientes no existen diferencias significativas a nivel biológico con respecto al género. Además, estos datos son concordantes con otros previamente publicados aunque algunos autores han encontrado mayores niveles de actividad de la enfermedad en las mujeres (144-147). No obstante, en un estudio multinacional, el estudio QUEST-RA, que incluyó más de 6000 pacientes, 70 centros y 25 países (148), sí se observaron diferencias en

indicadores de actividad como NAD28, NAT28 o VSG, aunque el resto de características biomédicas de la enfermedad si fueron homogéneas para ambos géneros.

Con respecto a las manifestaciones extra articulares, aunque en nuestro estudio no encontramos diferencias entre los dos géneros, hay discordancias en la literatura. En general, se ha considerado que las mujeres tenían menos probabilidades de presentar manifestaciones extra articulares que los hombres (149, 150). Por otro lado, los hombres presentaron una mayor frecuencia de nodulosis que las mujeres en el estudio QUEST-RA al que anteriormente nos hemos referido (148) y en un estudio de la Clínica Mayo (151) se objetivó una mayor afectación pulmonar en los varones mientras que el síndrome seco por el contrario fue más frecuente en las mujeres. Este dato también fue reflejado en un estudio de 1128 pacientes latinoamericanos (152). En relación con esta temática es necesario subrayar que existen diferencias en la prevalencia de las manifestaciones extra articulares según diferentes áreas geográficas y la etnicidad de los pacientes (153). Esto también podría también influir en la distribución de estas manifestaciones según el sexo. Nuestros pacientes son todos de un área geográfica muy circunscrita (norte de España) y étnicamente homogéneos por lo que ciertas discrepancias a este respecto con otras series de pacientes de otros países podrían estar justificadas, al menos en parte, por este motivo.

Finalmente, tampoco observamos diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta al daño radiológico. El índice global del método SVH, evalúa la totalidad de las lesiones anatómicas producidas durante la evolución de la enfermedad, por lo que la obtención de resultados similares en ambos grupos, parece sugerir que no existen diferencias en la severidad de la enfermedad entre nuestros pacientes; a pesar de que el diseño transversal del estudio no permite ver la evolución a lo largo del tiempo de la actividad de la enfermedad, el daño radiológico si se puede considerar como un marcador de daño/severidad acumulado, como ha sido apuntado por otros autores (147). En la literatura revisada (ver resumen en tabla 13), existen datos discordantes sobre este tema, aunque algunas series utilizan para valorar el daño radiográfico, el método Larsen en vez del de Sharp clásico (o el mSVH) e incluso en ocasiones no se concreta la técnica utilizada.

**Tabla 13:** Daño radiográfico en pacientes con AR: revisión de la literatura.

REFERENCIA	N	MUJERES/ HOMBRES	RESULTADOS
Van den Ende 1995(65)	54	27/ 24	Hombres más erosiones (N.C.)
Weyand1998 (151)	165	110/ 55	Hombres mayor daño radiográfico (N.C.)
Jawaheer,D.2010 (144)	292	225/ 67	No diferencias en AR precoz en total Sharp pero hombres más erosiones y Mujeres mayor DEA
Jawaheer,D.2012 (CORRONA) (154)	10299	7893/ 2046	Mujeres más erosiones (N.C.)
Ahlmen,M. 2010 (147)	549	343/ 206	No differences in total Sharp(mSVH)
Gossec,L. 2005 (155)	266	133/ 133	No diferencias en Larsen score
Tengstrand,B..2004 (156)	844	538/ 306	No diferencias en Larsen score
Thompson,W.1991 (157)	85	63/ 22	Hombres más erosiones, mujeres peor Larsen
Hakkinen,A.2006 (158)	135	100/ 35	No diferencias en erosiones (N.C.)

N.C.: No concretado el método de medición.

### 3. TRATAMIENTO

En cuanto a las diferencias observadas en el manejo de la enfermedad las mujeres recibieron un número significativamente mayor de FAMEs. Esto podría ser debido bien a una mayor dificultad en lograr el control de la enfermedad o bien a una mayor incidencia de intolerancias o efectos adversos, algo que no podemos aclarar en el presente estudio. El mayor número de FAMEs utilizados se asoció de forma independiente con las variables de carácter físico y funcional (FF, CSF y mHAQ) pero no con las que representaban más el impacto emocional de la enfermedad (SM y SG). El significado real de estas asociaciones no es fácil de establecer. De entrada, como queda dicho, una mayor utilización de FAMEs podría indicar una enfermedad más severa y de más difícil control. Sin embargo, el resto de datos del presente estudio no parecen favorecer esta conclusión. Adicionalmente debemos considerar la posibilidad que el hecho de presentar peores niveles de calidad de vida y de capacidad funcional entre las mujeres podría ser más la causa que la consecuencia de tener que utilizar un mayor número de FAMEs dado que el médico es más proclive a hacer variaciones terapéuticas ante un paciente que refiere sentirse mal, aunque no se objetiven claros cambios en la actividad inflamatoria. En cualquier caso, el porcentaje de mujeres y hombres que recibieron FAMEs clásicos, FAMES biológicos y glucocorticoides sistémicos fue similar lo que subraya la comparabilidad del manejo terapéutico en estos dos grupos de pacientes. La utilización individual de los diferentes FAMEs también fue comparable entre hombres y mujeres con la excepción de la Leflunomida, significativamente más utilizado entre las mujeres. Este dato, en principio sin clara explicación ni trascendencia en los resultados del estudio, pudiera relacionarse más con temas de tolerancia más que con cualquier otro asunto clínico o pronóstico. Por último los hombres fueron sometidos más

frecuentemente a intervenciones quirúrgicas debido a la AR. Otros estudios (147-148), han mostrado datos contrarios a los nuestros. De cualquier forma la incidencia global encontrada de cirugías debidas al AR fue relativamente escasa y las diferencias no alcanzaron un nivel estadístico significativo.

#### 4. COMORBILIDAD

Al margen de las consecuencias clínicas que conlleva intrínsecamente la enfermedad, los pacientes con AR sufren numerosas e importantes comorbilidades cuyo control se ha convertido en un objetivo primordial en el manejo de la enfermedad ya que juegan un papel decisivo en el pronóstico de la enfermedad, teniendo tanto implicaciones funcionales como en la supervivencia de los pacientes (34). La coexistencia de otras enfermedades con la AR puede tener un impacto a diferentes niveles, por ejemplo en las medidas de evaluación de actividad o severidad de la enfermedad, pueden aumentar el grado de incapacidad de los pacientes, pueden influir en la toma de decisiones terapéuticas (por ejemplo la insuficiencia cardiaca contraindica el uso de fármacos anti-TNF) o incluso la presencia de comorbilidades puede afectar a la tolerabilidad de los tratamientos antirreumáticos (ej: bronquiectasias y el riesgo de infecciones por esteroides, o ulcus péptico e intolerancia a AINES)(31) (32, 44). A este respecto, en este trabajo hemos encontrado diferencias importantes en el perfil de comorbilidades según el género de los pacientes. Los hombres en nuestra serie, presentaban mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) como diabetes, dislipemia, eventos cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por el contrario, las mujeres presentaban mayor prevalencia en osteoporosis y habían sido diagnosticadas previamente en mayor número de depresión. En los últimos años se ha demostrado en numerosos estudios que la AR es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y también es conocido que las enfermedades cardiovasculares son una causa muy importante de mortalidad en estos pacientes (35, 159). Muy probablemente, la mayor prevalencia de enfermedad CV en hombres así como su mayor prevalencia en otras comorbilidades como EPOC y diabetes pueden tener un gran impacto en la supervivencia aunque éste no es un tema analizado en este estudio. No obstante, la mayor prevalencia de estas comorbilidades en los varones según nuestros resultados, no parece tener un impacto mayor en la calidad de vida percibida por estos pacientes.

Por el contrario, la osteoporosis si parece tener un efecto deletéreo en la evolución de la enfermedad medido en términos de calidad de vida y de capacidad funcional. Las mujeres tienen mayor prevalencia de osteoporosis y además, la AR es un factor de riesgo adicional para este problema y posiblemente aumenta la severidad de esta complicación debido a varios factores interrelacionados como el mismo proceso inflamatorio, la falta de ejercicio por la incapacidad producida por la enfermedad y/o el uso de esteroides. Se ha

demostrado un aumento del riesgo de fractura vertebral y de cadera en los pacientes con AR y podríamos hipotetizar que la influencia de la osteoporosis en la discapacidad podría ir asociada a las consecuencias del incremento de las fracturas. En un estudio realizado en Noruega (160), entre 394 pacientes femeninas con AR y controles sanos, de edades comprendidas entre 20-70 años, se demostró un incremento del doble del riesgo de OP en los pacientes con AR; la disminución de la masa ósea se asoció a mayor edad, bajo índice de masa corporal, uso concomitante de esteroides, la discapacidad física y el FR positivo. En los varones con AR hay pocos estudios sobre la prevalencia de la OP, la disminución de la masa ósea y las fracturas (161). En un estudio realizado en Oslo entre varones con AR en 1994 se demostró sólo una modesta reducción de la masa ósea en el grupo de edad de 60-70 años pero la frecuencia de una  $Z \leq -1$  era casi el doble de la población de control. Como en el grupo de mujeres éste se asoció al uso de glucocorticoides pero no a la actividad de la enfermedad (162). Nuestros resultados indican que la osteoporosis juega papel significativo en la pérdida de capacidad funcional asociada a la AR, lo que a su vez se refleja de forma negativa en determinados aspectos de la calidad de vida en este grupo de pacientes. Estos datos subrayan la importancia de seguir las recomendaciones sobre la prevención y tratamiento de esta complicación y especialmente en el grupo de las mujeres.

En el presente estudio, también hemos demostrado que tanto la prevalencia de la depresión como la intensidad de la sintomatología depresiva, medida por el cuestionario de BECK, son mayores en las mujeres de nuestra cohorte. Además, las mujeres referían una peor salud mental, medida por el componente SM del SF-36 y la clínica depresiva puede ser uno de los factores implicados en los peores resultados en la salud de las mujeres. El saber si este trastorno depresivo observado es un trastorno primario psiquiátrico (es decir, una verdadera comorbilidad) o una situación reactiva, o incluso lo más probable un trastorno mixto, no es posible asegurarlo en este estudio. En cualquier caso, ha sido frecuentemente publicado que la AR aumenta el riesgo de tener un trastorno psiquiátrico; se ha estimado que la prevalencia de la depresión en los pacientes con AR, varía entre el doble y el triple respecto a la prevalencia en la población general (entre el 13-20% vs. 2-4%)(163) de los pacientes, y la distimia hasta en un 41% de los pacientes. Además, se ha demostrado que las tasas de depresión en las mujeres doblan a las de los hombres en todos los grupos de edad. Explicaciones para dichas diferencias son complejas y pueden implicar factores psicológicos, neuroquímicos, anatómicos, hormonales, genéticos y de la personalidad del individuo (164). Nuestros resultados refuerzan la idea de que la depresión es más frecuente en los pacientes con AR y especialmente entre las mujeres y que este hecho puede tener implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.

La necesidad de prestar atención a la presencia de comorbilidades asociadas a la AR y realizar un despistaje periódico de las mismas es un debate permanente en la Reumatología por la carga de trabajo añadida que conlleva, pero debería ser enfatizado y subrayado a la luz de nuestros hallazgos de cara a conseguir una optimización adecuada en el manejo de estos pacientes. Siguiendo esta línea de pensamiento, EULAR ha publicado en enero del 2016, sus recomendaciones de screening para prevenir las comorbilidades en las enfermedades inflamatorias crónicas en la práctica clínica diaria (47).

## 5. VARIABLES PSICOSOCIALES

Como se ha venido subrayando y atendiendo al modelo biopsicosocial de la enfermedad, en la AR, al igual que otras enfermedades crónicas, se establece una fuerte relación recíproca entre la propia patología en sí misma y la esfera psicosocial del individuo. La enfermedad puede producir un impacto importante a nivel emocional y al mismo tiempo, el curso clínico y el pronóstico de la misma puede verse modulado por distintas variables psicosociales propias de cada paciente. Estas variables no siempre son fáciles de reconocer y evaluar, pero en los últimos tiempos se han podido ir conceptualizando, definiendo y caracterizando diversos dominios a nivel psicológico y social que son relevantes en el curso y manejo de estas enfermedades. Esto ha permitido, así mismo, el desarrollo de instrumentos adecuadamente validados para evaluar estos diferentes constructos, aunque su aplicación no esté exenta de problemas debido a la redundancia que puede existir entre algunos de ellos y la complejidad en la utilización de algunos de estos instrumentos de evaluación. En este sentido ya se ha mencionado la asociación de la sintomatología depresiva evaluada con el cuestionario de depresión de Beck con menores niveles de calidad de vida percibida y con un aumento de la discapacidad funcional. En realidad esta es una variable a caballo entre la comorbilidad y la propia respuesta emocional del individuo. El cuestionario realmente cuantifica sintomatología de índole depresiva sin prejuzgar que exista o no un diagnóstico clínico de depresión que sería propiamente dicho una comorbilidad. No obstante, como se ha explicado en el apartado correspondiente evaluando el ámbito de la depresión, utilizando tanto la variable “depresión” como diagnóstico referido por el paciente como los valores del BDI los resultados fueron muy similares.

Por otra parte, no se encontraron diferencias en el resto de las variables psicosociales evaluadas incluyendo, afrontamiento de la enfermedad, autoeficacia o apoyo social. Únicamente es relevante subrayar que las mujeres tuvieron numéricamente un peor comportamiento ante la enfermedad evaluado por el cuestionario IBQ. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante. Sin embargo en los modelos multivariantes esta variable se asoció de forma independiente con los dominios FF, SM y SG del cuestionario SF-36 y especialmente en el caso de las subescalas SM y SG, la adición de esta

variable hacía que perdiera significación la asociación de estos dominios (SM y SG) con el género sugiriendo que al menos en parte las diferencias de género en estos apartados podrían ser explicadas por un comportamiento diferente ante la enfermedad entre mujeres y hombres.

## 6-DISCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA

En este trabajo se han utilizado como variables de desenlace la discapacidad funcional y la calidad de vida (variable principal). La valoración de la incapacidad que produce la artritis reumatoide se ha considerado siempre un factor fundamental de desenlace de la enfermedad. La alteración de la capacidad funcional puede producirse por un conjunto variable de factores interrelacionados como el dolor articular, deformidades o pérdida de función articular, y otros independientes de la enfermedad como la personalidad del paciente, factores educacionales, sociales, laborales y comorbilidades coexistentes (165). Los estudios publicados sobre las diferencias de discapacidad según el género en AR, aportan datos discordantes, según se puede observar en la Tabla 14. En nuestro estudio, las mujeres presentaban mayor discapacidad, datos concordantes con otros estudios, como la serie QUEST-RA (148), la cohorte TIRA sueca (166) (167), la serie CORRONA de Norte América (154) y el estudio prospectivo a 5 años de Ahlem (147) entre otros (145, 156-158, 167, 168). Por el contrario, también hay autores que objetivan lo contrario, como Van den Ende en 1995 que demostró una discordancia entre hallazgos objetivos y subjetivos de la discapacidad ya que a pesar de que ambos grupos tenían valores de HAQ similares, los hombres según este autor, sobreestiman su capacidad funcional respecto a las mujeres, lo que hace parecer a éstas más incapacitadas (65). En un estudio retrospectivo de Gossec, donde al igual que en nuestro estudio se compararon dos grupos equiparables en número de pacientes hombres y mujeres, no se encontraron diferencias en HAQ, evolución radiográfica ni otras variables clínicas aunque al igual que nosotros se encontraron diferencias en el uso de FAMES y ligeras diferencias en el tratamiento quirúrgico (más tendencia a artrodesis distal (6.7 vs 1.5%,  $p=0.03$ ) pero no en artroplastias en las mujeres) (155).

**Tabla 14:** Revisión bibliográfica de la diferencia en capacidad funcional entre hombres y mujeres

REFERENCIA	ESTUDIO	N	GENERO Mujer hombre	HAQ mujer hombre	RESULTADOS
Sokka,T. 2009 (QUEST-RA) (148)	C_S	4363 301Spain	3413 950 223 78	1.09 0.76 1.1 0.75	Mujeres peor
Van den Ende 1995(65)	C-S	54	27 24	1.08 1.05	No diferencias
Thyberg, I.,2005 (TIRA)(166)	C-S	217	153 64	0.63 0.25	Mujeres peor
Jawaheer,D.2010 (144)	C-S	292	225 67	N.P	Mujeres peor
Jawaneer,D.2012 (CORRONA) (154)	P	10299	7893 2046	0.38 0.42	Mujeres peor en la evolución, sin diferencias en AR precoz
Hallert, E. 2012 (TIRA) (167)	P	251	164 87	N.P	Mujeres peor en la evolución, sin diferencias en AR precoz
likuni, N. 2009 (145)	C-S	4823	4027 796	0.63 0.25	Mujeres peor
Gossec,L. 2005 (155)	R	266	133 133	1.18 1.08	No diferencias
Tengstrand,B..2004 (156)	P	844	538 306	1 0.45	Mujeres peor
Castrejon,I. 2010 (146)	P	134	104 30	1.37 0.67	Mujeres peor
Thompson,W.1991 (157)	P	85	63 22	1.7 1.1	Mujeres peor
Lesuis,N.2012 (169)	O	1912	1510 102	1.34 1.13	Mujeres peor
Hakkinen,A.2006 (158)	C-S	135	100 35	1.08 0.67	Mujeres peor
Kuiper,S. 2001 (168)	P	332	209 123	- -	Mujeres peor
Forslind,k.2007 (170)	P	698	446 252	1.1 0.83	Mujeres peor
Ahlmen,M. 2010 (147)	P	549	343 206	1.05 0.84	Mujeres peor

P: prospectivo; R Retrospectico, C\_S: Cross.sectional, O: Observacional. N.P: no precisado.

La Calidad de vida es una variable que engloba todos los aspectos en que una enfermedad crónica como la AR puede afectar a los pacientes. Es por ello que teniendo la posibilidad de evaluarla de forma objetiva resulta un parámetro fundamental como resultado en salud. El SF 36 es el instrumento validado más frecuentemente utilizado en su medición. La AR es una de las enfermedades reumáticas que más afecta la calidad de vida siendo los mayores déficits en esta enfermedad en la función física y las subescalas que lo miden, como el FF, RF, V, D alterando por tanto el CSF aunque también afecta al CSM en menor escala (171), con indiferencia de los sexos y en todos los grupos de edades (172, 173). También se ha publicado que la AR produce tanta alteración en la Calidad de vida como otras enfermedades crónicas como la diabetes o la Insuficiencia Renal Terminal (174). Hay escasos datos en la literatura sobre la diferencia en Calidad de vida en pacientes con AR de ambos géneros. En una revisión de Matcham (171), se evaluó la afectación de la calidad de vida, encontrando, al igual que nuestro estudio, una asociación negativa entre el género femenino y SM y ya intentó explicarlo por la mayor prevalencia de depresión en este grupo. La depresión parece cambiar la manera en la que los pacientes perciben y se enfrentan a su enfermedad, pueden implicar menor docilidad terapéutica, los

pacientes tienen menos interés en actividades de ocio, menos motivación y menos relaciones sociales con lo que disminuye su apoyo social, aumenta su incapacidad, incluso aumenta la tasa de hospitalizaciones y produce una mayor pérdida de capacidad funcional (25). Nuestro estudio aporta la evidencia de que las mujeres presentan peor calidad de vida y según nuestros datos este hecho puede estar asociado en parte al perfil de comorbilidades que presentan, que por otra parte son potencialmente tratables por lo que nuestros resultados pueden tener implicaciones clínicas evidentes para mejorar el control integral de la enfermedad.

## 7. LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones que merecen consideración. Primero, es un estudio transversal lo que dificulta establecer relaciones de causalidad de forma definitiva en las asociaciones observadas. Además parte de la información recogida es retrospectiva lo que siempre puede estar sujeto a un cierto riesgo de sesgo, aunque las evaluaciones fundamentales para el desarrollo del estudio se realizaron en el momento del estudio de los pacientes.

En segundo lugar, la cohorte estudiada tiene limitaciones en cuanto al tamaño muestral, así como al hecho de ser limitada a un área geográfica concreta, a una comunidad étnicamente muy homogénea y en el contexto de un sistema sanitario público gratuito y universal. Todo ello puede hacer que nuestros resultados no tengan que ser necesariamente generalizables a otros tipos de poblaciones con otros componentes culturales, raciales o sanitarios. No obstante, es de señalar que el hallazgo de diferencias significativas aún con las limitaciones el tamaño muestral da más valor a las asociaciones observadas y que en gran medida los datos sobre los que se tenía referencia en la literatura son concordantes con los de otras series por lo que se puede sugerir que los hallazgos respecto a aspectos no explorados hasta este momento también podrían ser extrapolables.

Tercero, como se ha mencionado determinados aspectos diferenciales de género observados en este trabajo en relación con el rol social y laboral de la mujer o con la convivencia con una pareja, no se han podido evaluar adecuadamente de una forma directa. Aunque es cierto que parece que no han tenido un especial impacto en variables de índole social en cierta forma relacionadas con algunos de estos aspectos, como el soporte social, que si se han evaluado y analizado de una forma objetiva.

Cuarto, el diagnóstico de depresión como comorbilidad fue recogido retrospectivamente a través de historia clínica o auto reportado por el paciente lo que puede estar sujeto a un potencial riesgo de sesgo. Sin embargo y como también se ha mencionado los resultados utilizando tanto la variable depresión

como los valores de intensidad de sintomatología depresiva del cuestionario Beck son superponibles lo que da robustez a nuestros resultados.

Quinto y último, aunque hayamos utilizado instrumentos validados para la evaluación de las variables psicosociales, los cuales han sido previamente utilizados en otras enfermedades reumáticas además de la AR, existen ciertas áreas de incertidumbre en la utilidad real de los diferentes instrumentos utilizados para la medida de este tipo de variables y por otra parte, algunos de estos dominios pueden tener un cierto grado de interrelación y solapamiento por lo que a veces pueden presentar resultados parcialmente redundantes que pueden dificultar la interpretación estadística de los datos obtenidos especialmente en modelos multivariantes con tamaños muestrales limitados por problemas de colinealidad.

## 8. CONCLUSIONES

- No existen diferencias en la mayoría de las características clínicas de nuestros pacientes con Artritis Reumatoide, independientemente de si son varones o mujeres.
- La jubilación por la enfermedad fue más frecuente en varones y la dedicación a labores del hogar, en mujeres. En cambio, no hubo diferencias en la edad al diagnóstico ni en el nivel educativo.
- El manejo de la enfermedad en ambos géneros fue mayormente similar, aunque la media de FAMEs utilizados fue mayor en las mujeres y la utilización de Leflunomida también fue más frecuente entre éstas, aunque esto último no tuvo ninguna trascendencia en los resultados del estudio.
- La asociación estadística independiente entre el número de FAMEs utilizados y determinados desenlaces como el funcionamiento físico, el componente sumatorio físico del SF-36, y mHAQ es de difícil interpretación pero pudiera estar más en relación con una mayor rotación de fármacos por cuestiones sintomáticas que con diferencias de fondo de la enfermedad entre ambos géneros.
- Hemos demostrado diferentes perfiles de comorbilidades en ambas subpoblaciones de pacientes con Artritis Reumatoide, en las mujeres mayor osteoporosis y diferencias a nivel psicológico, con mayor frecuencia y severidad de depresión y en los hombres mayor EPOC, Diabetes Mellitus, ulcus y cardiopatía isquémica.

- Los factores de índole psicosocial predeterminados por su reconocida influencia en patologías tipo Artritis Reumatoide no han demostrado diferencias entre ambos grupos salvo una diferencia no significativa en el “Illness Behaviour Questionnaire” que traduce un peor comportamiento frente a la enfermedad en las mujeres.
- Existen diferencias pronósticas entre hombres y mujeres con Artritis Reumatoide de acuerdo al grado de discapacidad evaluado por el cuestionario mHAQ y a la calidad de vida de acuerdo al cuestionario genérico SF-36.
- Las diferencias intergénero obtenidas en los dominios Salud Mental y Salud General del SF-36 pueden ser explicados fundamentalmente por una mayor prevalencia e intensidad de la sintomatología depresiva entre las mujeres, y quizá también por un peor comportamiento ante la enfermedad evaluado por el cuestionario IBQ.
- La mayor discapacidad física, por su parte, parece estar explicada fundamentalmente por el diferente perfil de comorbilidades, con una mayor prevalencia de la osteoporosis y la depresión en las mujeres.
- Estas comorbilidades asociadas a las mujeres, potencialmente tratables, deberían ser tenidas en cuenta en el manejo habitual de las pacientes en las consultas para conseguir un control integral de la enfermedad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Villaverde V, Hernández García C, Carmona L. Artritis Reumatoide. In: Reumatología SEd, editor. Estudio EPISER Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: MSD y Sociedad Española de Reumatología; 2001. p. 53-60.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88-95.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
4. 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 and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
5. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1580-8.
6. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):3-15.
7. Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S, Fernandez-Echevarria MA, Pena JL, Rodriguez-Valverde V. Functional outcome and subset identification in RA patients from meridional Europe: analysis of a Spanish cohort. *Clinical rheumatology*. 2003;22(2):77-83.
8. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006.
9. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(9):1740-6.
10. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
11. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, 3rd, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(11):3583-7.
12. Anderson ST. Mortality in rheumatoid arthritis: do age and gender make a difference? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996;25(5):291-6.
13. Radovits BJ, Franssen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2010;62(3):362-70.
14. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173-7.

15. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):415-21.
16. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(6):1013-9.
17. Sparks JA, Chang SC, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis care & research*. 2016;68(6):753-62.
18. Hulsemann JL, Ruof J, Zeidler H, Mittendorf T. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study'. *Rheumatology international*. 2006;26(8):704-11.
19. Merkesdal S, Ruof J, Huelsemann JL, Mittendorf T, Handelmann S, Mau W, et al. Indirect cost assessment in patients with rheumatoid arthritis (RA): comparison of data from the health economic patient questionnaire HEQ-RA and insurance claims data. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(2):234-40.
20. Pincus T, Mitchell JM, Burkhauser RV. Substantial work disability and earnings losses in individuals less than age 65 with osteoarthritis: comparisons with rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(5):449-57.
21. Mitchell JM, Burkhauser RV, Pincus T. The importance of age, education, and comorbidity in the substantial earnings losses of individuals with symmetric polyarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):348-57.
22. Burkhauser RV, Butler JS, Mitchell JM, Pincus T. Effects of arthritis on wage earnings. *Journal of gerontology*. 1986;41(2):277-81.
23. Katz PP, Yelin EH. Activity loss and the onset of depressive symptoms: do some activities matter more than others? *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(5):1194-202.
24. Walsh JD, Blanchard EB, Kremer JM, Blanchard CG. The psychosocial effects of rheumatoid arthritis on the patient and the well partner. *Behaviour research and therapy*. 1999;37(3):259-71.
25. Bazzichi L, Maser J, Piccinni A, Rucci P, Del Debbio A, Vivarelli L, et al. Quality of life in rheumatoid arthritis: impact of disability and lifetime depressive spectrum symptomatology. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(6):783-8.
26. Bircher J. Towards a dynamic definition of health and disease. *Medicine, health care, and philosophy*. 2005;8(3):335-41.
27. Girard F, Guillemin F, Novella JL, Valckenaere I, Krzanowska K, Vitry F, et al. Health-care use by rheumatoid arthritis patients compared with non-arthritic subjects. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(2):167-75.
28. Navarro Sarabia F. Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en España. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(4):184-9.
29. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(1):64-70.
30. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic

- literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):995-1003.
31. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(3):282-8.
  32. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5):885-906.
  33. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1809-17.
  34. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):62-8.
  35. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
  36. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(8):952-5.
  37. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
  38. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(11):3403-12.
  39. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8914):23-7.
  40. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):268-78.
  41. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):5-14.
  42. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(10):1421-6.
  43. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):99-110.
  44. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(3):536-41.
  45. Geryk LL, Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF, Jordan JM. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(3):366-74.

46. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2475-9.
47. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):965-73.
48. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
49. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-36.
50. Parker JC, Bradley LA, DeVellis RM, Gerber LH, Holman HR, Keefe FJ, et al. Biopsychosocial contributions to the management of arthritis disability. Blueprints from an NIDRR-sponsored conference. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(7):885-9.
51. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, Jr., Uribe AG, Toloza SM, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(9):1168-74.
52. Bertoli AM, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Fernandez M, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort (LUMINA) XXVII: factors predictive of a decline to low levels of disease activity. *Lupus*. 2006;15(1):13-8.
53. Uribe AG, Ho KT, Agee B, McGwin G, Jr., Fessler BJ, Bastian HM, et al. Relationship between adherence to study and clinic visits in systemic lupus erythematosus patients: data from the LUMINA cohort. *Lupus*. 2004;13(8):561-8.
54. Friedman AW, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Straaton KV, Roseman J, Goel N, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. LUMINA Study Group. *Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture*. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1999;12(4):256-66.
55. Alarcon GS, McGwin G, Jr., Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(3):465-74.
56. Bradley LA, Young LD, Anderson KO, Turner RA, Agudelo CA, McDaniel LK, et al. Effects of psychological therapy on pain behavior of rheumatoid arthritis patients. Treatment outcome and six-month followup. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(10):1105-14.
57. Astin JA, Beckner W, Soeken K, Hochberg MC, Berman B. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and rheumatism*. 2002;47(3):291-302.
58. Afifi M. Gender differences in mental health. *Singapore medical journal*. 2007;48(5):385-91.
59. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A479-85.
60. WHO gender policy. Integrating gender

perspectives in the work of WHO. Geneva: World Health Organization;. World Health Organization 2002.

61. Kautzky-Willer A. Editorial: Sex- and gender-based medicine: a challenging field of research. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(5-6):105-8.

62. Kautzky-Willer A. Science & gender: vision and mission. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2010;122(5-6):123-5.

63. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus.* 2002;11(11):722-9.

64. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2013;72(4):578-82.

65. van den Ende CH, Hazes JM, Le Cessie S, Breedveld FC, Dijkmans BA. Discordance between objective and subjective assessment of functional ability of patients with rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology.* 1995;34(10):951-5.

66. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996;65(2-3):123-67.

67. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis research & therapy.* 2009;11(5):252.

68. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of autoimmunity.* 2012;38(2-3):J109-19.

69. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *Journal of autoimmunity.* 2012;38(2-3):J282-91.

70. Borchers AT, Gershwin ME. Sociological differences between women and men: implications for autoimmunity. *Autoimmunity reviews.* 2012;11(6-7):A413-21.

71. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.

72. Selmi C, Brunetta E, Raimondo MG, Meroni PL. The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity. *Autoimmunity reviews.* 2012;11(6-7):A531-7.

73. Lleo A, Battezzati PM, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Is autoimmunity a matter of sex? *Autoimmunity reviews.* 2008;7(8):626-30.

74. Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, Guis S, Boudinet H, Guzian MC, et al. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2009;60(1):73-80.

75. Lu B, Rho YH, Cui J, Iannaccone CK, Frits ML, Karlson EW, et al. Associations of smoking and alcohol consumption with disease activity and functional status in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology.* 2014;41(1):24-30.

76. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis research & therapy.* 2013;15(2):R56.

77. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* 2003;5(3):R158-62.

78. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus:

- XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(2):622-30.
79. van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1988;17(4):284-92.
80. Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1994;20(2):309-19.
81. Morris-Prather CE, Harrell JP, Collins R, Leonard KL, Boss M, Lee JW. Gender differences in mood and cardiovascular responses to socially stressful stimuli. *Ethnicity & disease*. 1996;6(1-2):123-31.
82. Spertus IL, Burns J, Glenn B, Lofland K, McCracken L. Gender differences in associations between trauma history and adjustment among chronic pain patients. *Pain*. 1999;82(1):97-102.
83. Troisi A, Moles A. Gender differences in depression: an ethological study of nonverbal behavior during interviews. *J Psychiatr Res*. 1999;33(3):243-50.
84. Smith LL, Reise SP. Gender differences on negative affectivity: an IRT study of differential item functioning on the Multidimensional Personality Questionnaire Stress Reaction Scale. *Journal of personality and social psychology*. 1998;75(5):1350-62.
85. Dowdy SW, Dwyer KA, Smith CA, Wallston KA. Gender and psychological well-being of persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1996;9(6):449-56.
86. Sallfors C, Hallberg LR, Fasth A. Gender and age differences in pain, coping and health status among children with chronic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(6):785-93.
87. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(8):1127-31.
88. Moya Alvarado P. Is DAS a profitable score to be used for Rheumatoid Arthritis patient follow up? *Reumatologia clinica*. 2011;7(5):336-8.
89. van der Heijde DM, Jacobs JW. The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable: comment on the articles by Prevo et al. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(5):942-5.
90. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(12):2382-7.
91. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
92. Gaujoux-Viala C. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate in estimating the 28-joint disease activity score. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(11):1785-7.
93. Belmonte Serrano MA. [Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios]. *Reumatologia clinica*. 2008;4(5):183-90. inverted question mark Es la puntuacion DAS28 el metodo mas adecuado para estimar la actividad

de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación.

94. Sharp JT, 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 and rheumatism*. 1971;14(6):706-20.

95. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(12):1326-35.

96. Sharp JT, van der Heijde D, Angwin J, Duryea J, Moens HJ, Jacobs JW, et al. Measurement of joint space width and erosion size. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(12):2456-61.

97. Sharp JT. Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images. *Radiologic clinics of North America*. 2004;42(1):109-19.

98. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 1983;75(6A):35-47.

99. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):261-3.

100. van Der Heijde D, Boonen A, Boers M, Kostense P, van Der Linden S. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1213-20.

101. van der Heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, Boers M, et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis and rheumatism*. 2002;47(2):215-8.

102. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(9):817-27.

103. Ivorra J, Batlle-Gualda E, Lopez C. [Relationship between individual radiographic findings and disability in rheumatoid arthritis]. *Reumatologia clinica*. 2009;5(3):98-102. Relacion entre las distintas lesiones radiograficas y la discapacidad en la artritis reumatoide.

104. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis and rheumatism*. 1983;26(11):1346-53.

105. Liang MH, Jette AM. Measuring functional ability in chronic arthritis: a critical review. *Arthritis and rheumatism*. 1981;24(1):80-6.

106. Liang MH, Cullen KE, Larson MG. Measuring function and health status in rheumatic disease clinical trials. *Clinics in rheumatic diseases*. 1983;9(3):531-9.

107. Sokka T, Krishnan E, Hakkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(1):59-63.

108. White DK, Wilson JC, Keysor JJ. Measures of adult general functional status: SF-36 Physical Functioning Subscale (PF-10), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Katz Index of Independence in activities of daily living, Functional Independence

- Measure (FIM), and Osteoarthritis-Function-Computer Adaptive Test (OA-Function-CAT). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S297-307.
109. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(10):2220-30.
110. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(5 Suppl 31):S20-7.
111. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(4):454-8.
112. Ziebland S, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Mowat A. Comparison of two approaches to measuring change in health status in rheumatoid arthritis: the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and modified HAQ. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(11):1202-5.
113. Vilagut G. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
114. Abalos Medina GM, Ruiz Villaverde G, Sanchez Cano D, Ruiz Villaverde R, Ramirez Rodrigo J, Raya Alvarez E, et al. [The impact of therapy with TNF-blockers on health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients. A pilot study]. *Reumatologia clinica*. 2011;7(3):167-71. Calidad de vida relacionada con la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. Un estudio piloto.
115. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Medical care*. 1995;33(4 Suppl):AS264-79.
116. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Medical care*. 1988;26(7):724-35.
117. Alonso J. The Spanish version of the SF-36 Health Survey: a measure of clinical outcomes. *Medicina clinica*. 1995;104:771-6.
118. Alonso J. Population-based reference values for the Spanish version of the Health Survey SF-36. *Medicina clinica*. 1998;111:410-6.
119. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S383-412.
120. Vázquez C. Fiabilidad y valores normativos de la versión española del Inventario para la Depresión de Beck de 1978. *Clínica y Salud*. 1997;8:403-22.
121. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S454-66.

122. Callahan LF, Kaplan MR, Pincus T. The Beck Depression Inventory, Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), and General Well-Being Schedule depression subscale in rheumatoid arthritis. Criterion contamination of responses. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1991;4(1):3-11.
123. Cohen S. Positive events and social supports as buffers of life change stress. *Journal of applied social psychology*. 1983;13:99-125.
124. Mazzoni D, Cicognani E. Social support and health in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review. *Lupus*. 2011;20(11):1117-25.
125. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science*. 1988;241(4865):540-5.
126. Engle EW, Callahan LF, Pincus T, Hochberg MC. Learned helplessness in systemic lupus erythematosus: analysis using the Rheumatology Attitudes Index. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):281-6.
127. Callahan LF, Brooks RH, Pincus T. Further analysis of learned helplessness in rheumatoid arthritis using a "Rheumatology Attitudes Index". *The Journal of rheumatology*. 1988;15(3):418-26.
128. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *Journal of chronic diseases*. 1985;38(12):973-84.
129. Nicassio PM, Wallston KA, Callahan LF, Herbert M, Pincus T. The measurement of helplessness in rheumatoid arthritis. The development of the arthritis helplessness index. *The Journal of rheumatology*. 1985;12(3):462-7.
130. Gonzalez VM, Goeppinger J, Lorig K. Four psychosocial theories and their application to patient education and clinical practice. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1990;3(3):132-43.
131. Pilowsky I, Spence ND. Pain and illness behaviour: a comparative study. *Journal of psychosomatic research*. 1976;20(2):131-4.
132. Pilowsky I. Dimensions of illness behaviour as measured by the Illness Behaviour Questionnaire: a replication study. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(1):53-62.
133. Pilowsky I, Katsikitis M. A classification of illness behaviour in pain clinic patients. *Pain*. 1994;57(1):91-4.
134. Lorig K, Chastain RL, Ung E, Shoor S, Holman HR. Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1989;32(1):37-44.
135. Lorig K, Seleznick M, Lubeck D, Ung E, Chastain RL, Holman HR. The beneficial outcomes of the arthritis self-management course are not adequately explained by behavior change. *Arthritis and rheumatism*. 1989;32(1):91-5.
136. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health*. 2002;23:151-69.
137. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;43(4):479-88.
138. Reisine S. Marital status and social support in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(5):589-92.

139. Ward MM, Leigh JP. Marital status and the progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(5):581-8.
140. Kastle S, Wilhelm MS, McKnight PE, Sheikh SZ, Zautra AJ. Mutuality's prospective beneficial effects on inflammation in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2010;62(1):92-100.
141. Kastle S, Wilhelm MS, Zautra AJ. Rheumatoid arthritis patients' perceptions of mutuality in conversations with spouses/partners and their links with psychological and physical health. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(7):921-8.
142. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(3):321-8.
143. Allaire SH. Update on work disability in rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(2):93-8.
144. Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, Paulus HE. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naive seropositive early rheumatoid arthritis cohort: does gender matter? *The Journal of rheumatology*. 2010;37(12):2475-85.
145. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, et al. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):508-11.
146. Castrejon Fernandez I, Martinez-Lopez JA, Ortiz Garcia AM, Carmona Ortells L, Garcia-Vicuna R, Gonzalez-Alvaro I. [Influence of gender on treatment response in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis in the area 2 of Madrid]. *Reumatologia clinica*. 2010;6(3):134-40. Influencia del genero en la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz del area 2 de la Comunidad de Madrid.
147. Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafstrom I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):230-3.
148. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):R7.
149. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP. Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Current osteoporosis reports*. 2014;12(4):403-9.
150. Boers M. Does sex of rheumatoid arthritis patients matter? *Lancet*. 1998;352(9126):419-20.
151. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(5):817-22.
152. Barragan-Martinez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macias S, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gender medicine*. 2012;9(6):490-510 e5.
153. Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine*. 2013;92(2):92-7.

154. Jawaheer D, Messing S, Reed G, Ranganath VK, Kremer JM, Louie JS, et al. Significance of sex in achieving sustained remission in the consortium of rheumatology researchers of North America cohort of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research*. 2012;64(12):1811-8.
155. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnet MC, Daures JP, Sany J, Eliaou JF, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1448-51.n.
156. Tengstrand B, Ahlmen M, Hafstrom I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):214-22.
157. Thompson PW, Pegley FS. A comparison of disability measured by the Stanford Health Assessment Questionnaire disability scales (HAQ) in male and female rheumatoid outpatients. *British journal of rheumatology*. 1991;30(4):298-300.
158. Hakkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Makinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(1):30-4.
159. Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011;104(1):13-26.
160. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(3):522-30.
161. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *The New England journal of medicine*. 2008;358(14):1474-82.
162. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(12):2776-84.
163. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1325-7.
164. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2000;177:486-92.
165. Escalante A, Del Rincon I. The disablement process in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;47(3):333-42.
166. Thyberg I, Hass UA, Nordenskiold U, Gerdle B, Skogh T. Activity limitation in rheumatoid arthritis correlates with reduced grip force regardless of sex: the Swedish TIRA project. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(6):886-96.
167. Hallert E, Bjork M, Dahlstrom O, Skogh T, Thyberg I. Disease activity and disability in women and men with early rheumatoid arthritis (RA): an 8-year followup of a Swedish early RA project. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1101-7.
168. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(8):1809-16.
169. Lesuis N, Befrits R, Nyberg F, van Vollenhoven RF. Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid

- arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC medicine*. 2012;10:82.
170. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):46-52.
171. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):123-30.
172. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:25.
173. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, Kvien TK. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(6):1241-7.
174. Ambriz Murillo Y, Menor Almagro R, Campos-Gonzalez ID, Cardiel MH. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico. *Reumatologia clinica*. 2015;11(2):68-72.

## 7. ABREVIATURAS

ACPA: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados.

ACR: American Colleague of Rheumatology.

AHI: Arthritis Helplessness Index.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

AR: Artritis Reumatoide.

BECK: Cuestionario Beck de depresión BDI.

CSF: Componente sumatorio físico.

CSM: Componente sumatorio mental.

CV: Cardiovascular.

DAS28:28 joint disease activity score.

DEA: Disminución del espacio articular.

D: Dolor

EA: Erosión Articular.

EAS: Enfermedades Autoinmunes sistémicas.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EP: Eficacia Personal.

EULAR: European League Against Rheumatism.

FAMES: Fármacos modificadores de la enfermedad.

FF: Funcionamiento físico.

FR: Factor reumatoide.

FS: Funcionamiento social.

IBQ: Illness Behaviour Questionnaire.

IFP: interfalángicas proximales.

ISEL: (Interpersonal Support Evaluation List), cuestionario evaluación apoyo social.

MD-GA: Valoración global del médico.

miRNAs: Micro RNA.

NAD28: Articulaciones dolorosas.

NAT28: Articulaciones tumefactas.

MCF: Metacarpofalángicas.

mHAQ: Health Assessment Questionnaire modificado de capacidad funcional.

MTF: Metatarsofalángicas.

micro RNA(miRNA).

mSVH : Método Sharp Van der Heijde modificado.

MTX: Metotrexato.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SF-36: Cuestionario Short form 36 de Calidad de vida.

SG: Salud General.

SM: Salud mental.

PCR: Proteína C reactiva.

PGA: Valoración global del paciente.

RE: Rol emocional.

RFA: Reactantes de fase aguda.

RF: Rol físico.

SM: Salud mental.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

V: Vitalidad.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

## **8. ANEXOS:**

ANEXO1: Consentimiento informado

ANEXO 2: Protocolo



PROYECTO DE INVESTIGACION:

**FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO  
EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL  
PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D./Dña ....., de ..... años de edad y con DNI nº ....., manifiesta que ha sido informado/a por el Dr./Dra ..... de los objetivos del Proyecto de Investigación de este estudio y acepto voluntariamente a participar en el mismo.

El objetivo del estudio es intentar determinar como afecta el sexo en la evolución de la artritis reumatoide. Para ello vamos a realizar unos cuestionarios a 140 pacientes, 70 hombres y 70 mujeres, y comparar los resultados de los mismos.

Es un estudio voluntario y el manejo de la información es confidencial, por lo que agradecemos su colaboración de antemano.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley La Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), es una Ley Orgánica española que tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor, intimidad y privacidad personal y familiar.

Torrelavega, a..... de.....de 2007.

**Fdo. D./Dña.**

**Fdo. Dr./Dra.**



# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GÉNERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD



CÓDIGO PACIENTE: \_\_\_\_\_

PROYECTO DE INVESTIGACION:

**FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO  
EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL  
PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

**DATOS GENERALES:**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ SEXO: V | M

APELLIDOS: \_\_\_\_\_

Nº HISTORIA: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE AR: \_\_\_\_\_

EDAD AL DIAGNOSTICO DE AR: \_\_\_\_\_

**ANALITICA:**

Hb: \_\_\_\_\_ gr/dl

Hto.: \_\_\_\_\_ %

FR: \_\_\_\_\_ u.

AC.ANTICITRULINA: \_\_\_\_\_ u.

VSG: \_\_\_\_\_ mm/h

PCR: \_\_\_\_\_ mg/l

ANA: \_\_\_\_\_

DAS 28: \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO RECIBIDOS DE FONDO PREVIAMENTE:**

METROTEXATO SI | NO

LEFLUNOMIDA SI | NO

HIDROXICLOROQUINA SI | NO

SALAZOPIRINA SI | NO

OTROS: SI | NO

**TRATAMIENTO ACTUAL:** \_\_\_\_\_

**TERAPIA BIOLÓGICA:** SI | NO      **FARMACOS:** \_\_\_\_\_

**CORTICODE ACTUALMENTE:** SI | NO      **DOSIS:** \_\_\_\_\_

**FACTORES SOCIALES:**

**ESTADO CIVIL:** SOLTERO | CASADO | DIVORCIADO | SEPARADO | VIUDO | OTROS.

**AÑOS DE ESTUDIOS:** \_\_\_\_\_ años

**DEDICACION ACTUAL:** SI | NO ACTIVIDAD PROFESIONAL  
SI | NO TRABAJO MANUAL  
SI | NO INCAPACIDAD LABORAL TRANSITORIA  
SI | NO JUBILADO EDAD: \_\_\_\_\_  
SI | NO ¿POR INVALIDED?:  
SI | NO SUS LABORES  
**BAJAS POR ENFERMEDAD:** SI | NO **EN EL ULTIMO AÑO:** SI | NO

**FACTORES DE RIESGO CARDIO-VASCULARES:**

**FUMADOR :** SI | NO **EX-FUMADOR:** SI | NO **Nº CIGARRILLOS/DIA:** \_\_\_\_  
**HTA:** SI | NO  
**DIABETES:** SI | NO  
**DISLIPEMIA :** COLESTEROL: \_\_\_\_\_ mg/dl  
TRIGLICERIDOS: \_\_\_\_\_ mg/dl

**INTERVENCIONES QUIRURGICAS POR SU ARTRITIS REUMATOIDE:** SI | NO

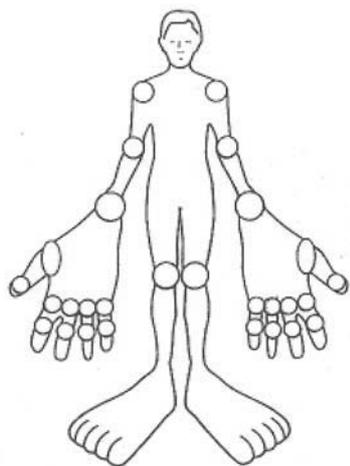
**LOCALIZACION:** \_\_\_\_\_

**COMORBILIDAD:**

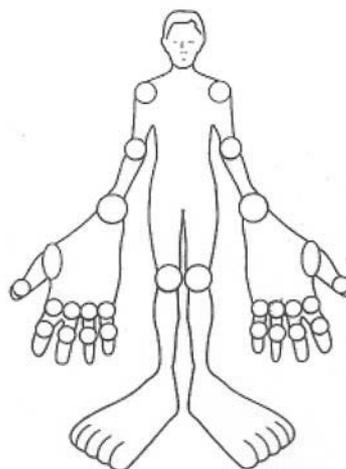
**DEPRESION DIAGNOSTICADA:** SI | NO ¿TOMA TRATAMIENTO? SI | NO  
**CARDIOPATIA:** SI | NO  
**RESPIRATORIO:** SI | NO  
**ENDOCRINO:** SI | NO  
**OSTEOPOROSIS:** MENOPAUSIA EDAD: \_\_\_\_\_ años  
TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_ SI | NO  
DEXA-DMO : FECHA: \_\_\_\_\_  
T. LUMBAR: \_\_\_\_\_  
T. FEMORAL: \_\_\_\_\_

**Recuento Articular:**

Marcar los círculos correspondientes a las articulaciones dolorosas y/o inflamadas



Nº articulaciones dolorosas  
(RAD)



Nº articulaciones inflamadas  
(RAT)

**INDICE DE SHARP MODIFICADO:**

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

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

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

**EVA MÉDICO:** \_\_\_\_\_

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Peor Estado					Mejor Estado				

PROYECTO DE INVESTIGACION:

**FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO  
EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL  
PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

**RESULTADO CUESTIONARIO:**

Nº	NOMBRE DE CUESTIONARIO	VALOR
1	EVA PACIENTE	
2	MHAQ	
3	EVALUACIÓN DE APOYO INTERPERSONAL	
4	CONDUCTA DE SALUD	
5	ACTIVIDAD REUMATOLOGICA	
6	SALUD GENERAL (SF-36)	
7	BECK	
8	EFICACIA PERSONAL	
9	EVA MÉDICO	

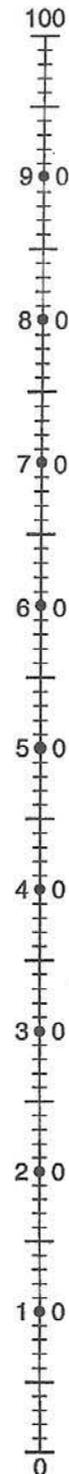
## SU ESTADO DE SALUD HOY

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" (\*) hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**SU ESTADO  
DE SALUD  
HOY**

El mejor estado  
de salud  
imaginable



El peor estado  
de salud  
imaginable

(\*) A veces se tiende a valorar el estado de salud actual haciendo una cruz o una marca en la EVA

# MHAQ:

Con qué grado de dificultad es capaz de realizarestas tareas la última semana

<b>Dificultad: 0 = Ninguna; 1 = Alguna; 2 = Mucha; 3 = Imposible realizar</b>	
Vestirse,incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de zapatos	
Acostarse y levantarse de la cama	
Levantar un vaso y llevárselo a la boca	
Caminar fuera de casa en terreno llano	
Lavarse y secarse todo el cuerpo	
Agacharse y recoger ropa del suelo	
Abrir y cerrar grifos de rosca	
Entrar y salir de un coche	
<b>MHAQ Total</b>	

## PROYECTO DE INVESTIGACION:

### FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.

## CUESTIONARIO DE EVALUACION DE APOYO INTERPERSONAL

Esta escala está compuesta por una lista de oraciones, cada una de las cuales puede o no puede ser cierta en su caso.

Para cada oración nos gustaría que Ud. marque con una X en la columna de Cierto (C) si la oración es probablemente cierta, y con una X en la columna de Falso (F) si la oración es probablemente falsa. Recuerde, éste no es un examen y por lo tanto no hay respuesta correcta o incorrecta.

### A. Apreciación

- | C                        | F                        |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Conozco por lo menos una persona en cuyo(s) consejo(s) confío  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. No hay realmente nadie en quien yo confie para darme un buen consejo financiero  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. No hay realmente nadie que me pueda dar una apreciación objetiva de como estoy manejando mis problemas                               |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. Cuando necesito sugerencias acerca de como afrontar un problema personal, se que hay alguien a quien puedo acudir                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Hay alguien con quien me siento cómodo (a) pidiendo consejo sobre problemas sexuales   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Hay alguien a quien puedo acudir para que me aconseje manejar problemas relacionados con responsabilidades domésticas (o de la casa) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Siento que no hay nadie con quien puedo compartir mis preocupaciones y temores más íntimos   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Si ocurriese una crisis familiar, muy pocos de mis amigos podrían darme un consejo apropiado de como manejarla                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Hay muy pocas personas en quienes confío para ayudarme a resolver mis problemas  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Hay alguien a quién puedo acudir para que me aconseje sobre un cambio de empleo o a encontrar un nuevo empleo                       |

### B. Perteneciendo

- | C                        | F                        |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Si decido el Viernes por la tarde que me gustaría ir al cine esa noche, puedo encontrar a alguien que vaya conmigo |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Nadie que conozco me haría una fiesta de cumpleaños  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. Hay bastantes personas con quienes me gusta pasar el tiempo  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. A menudo no soy invitado a hacer cosas con otros.  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Si quiero almorzar con alguien, fácilmente podría encontrar a alguien que vaya conmigo                             |

- |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. A la mayoría de la gente que conozco no le gusta hacer las mismas cosas que a mi                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Cuando me siento solo, hay varias personas a las que podría llamar para conversar                                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Me reúno o hablo regularmente con mis parientes o mis amigos  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Siento que estoy en la periferia del círculo de mis amigos  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Si quiero salir de la ciudad (e.j. a la costa) por el día, me sería difícil encontrar a alguien que vaya conmigo |

### C. Tangible

C      F

- |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Si por alguna razón me encarcelasen, hay alguien a quien yo podría llamar para que pague el depósito (fianza) para que pueda salir de la cárcel |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Si tengo que irme de la ciudad por unas cuantas semanas, conozco a alguien que podría cuidar mi casa (mis plantas, animals, jardín, etc)        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. Si estuviese enfermo (a) y necesitase que alguien me lleve al medico, tendría dificultad en encontrar a alguien que lo haga                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. No hay nadie a quien podría llamar si necesitase prestar un carro por unas cuantas horas  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Si necesitase un préstamo inmediato de \$100 para una emergencia, hay alguien que podría dárme lo   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Si necesitase ayuda para mudarme a una casa nueva, tendría dificultad en encontrar a alguien que me ayude                                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Si estuviese enfermo, no habría casi nadie que podría ayudarme con mis tareas diarias   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Si me quedo botado a 10 millas de la ciudad, hay alguien a quien podría llamar para que me recoja   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Si tuviese que echar una carta al correo antes de las 5 pm y no lo pudiese hacer, hay alguien que lo podría hacer por mí                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Si necesitase que alguien me lleve al aeropuerto muy temprano en la mañana, tendría dificultad en encontrar alguien que me lleve               |

### D. Autoestima

C      F

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. En general, la gente no tiene mucha confianza en mi                                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Tengo a alguien que se siente orgulloso de mis logros                                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. La mayoría de mis amigos, tienen más éxito llevando a cabo cambios en sus vidas que yo   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. La mayoría de la gente que conozco, tiene muy alto concepto de mi.                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Casi todos mis amigos son más interesantes que yo  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Estoy más satisfecho con mi vida que la mayoría de la gente está con la suya             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Mis amigos piensan que yo manejo mi enfermedad bien                                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Pienso que mis amigos sienten que no soy muy bueno (a) en ayudarles a resolver problemas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Soy más íntimo con mis amigos que la mayoría de las otras personas                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Soy capaz de hacer cosas tan bien como la mayor parte de la gente                       |

## PROYECTO DE INVESTIGACION:

### **FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

## **CUESTIONARIO DE CONDUCTA EN SALUD**

Esta escala está compuesta por una lista de oraciones; para cada una de ellas escoja la respuesta apropiada (Sí o No) y marque con una X en la casilla respectiva.

Sí      No

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Se preocupa mucho por su salud?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Cree que hay algo que anda seriamente mal con su cuerpo?                                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. Su enfermedad interfiere mucho con su vida?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. Es fácil relacionarse con Usted cuando está enfermo?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Tiene su familia historia de enfermedad?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Cree Usted que es más propenso a enfermedad que otra gente?                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Si el medico le dice que no puede encontrar nada malo, le creería?                           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Le es fácil olvidarse de sí mismo y pensar en otras cosas diferentes?                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Si se siente enfermo y alguien le dice que luce mejor, se fastidia?                          |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Con frecuencia se da cuenta de varias cosas que están ocurriendo en su cuerpo?              |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11. Alguna vez piensa que su enfermedad es un castigo por algo que Usted hizo mal en el pasado? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 12. Tiene problemas con sus nervios?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13. Si se siente enfermo o preocupado, puede el medico fácilmente alegrarlo?                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 14. Cree que otra gente se da cuenta como es estar enfermo?                                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15. Le molesta hablar al medico acerca de su enfermedad?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Le fastidian muchos dolores y molestias?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Su enfermedad afecta mucho la manera como Usted se relaciona con su familia y amigos?       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Encuentra que se pone ansioso fácilmente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Conoce a alguien que tiene la misma enfermedad que Usted?                                   |

Si No

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Es más sensible al dolor que otra gente?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Tiene miedo de enfermarse?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Puede expresar sus sentimientos personales fácilmente a otra gente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. La gente le tiene pena cuando Usted está enfermo?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Cree que se preocupa más por su salud que la mayoría de la gente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Encuentra que su enfermedad afecta sus relaciones sexuales?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Le ocasiona mucho dolor su enfermedad?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Con excepción de su enfermedad, tiene algún otro problema en su vida?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Le molesta si otra gente se da cuenta que Usted está enfermo o no?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 29. Encuentra que se siente celoso de la buena salud de otra gente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 30. Alguna vez piensa tonterías acerca de su salud de las cuales no puede librarse por más que trate y trate?                                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 31. Tiene problemas financieros?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 32. Esta preocupado por la manera en que la gente toma su enfermedad?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 33. Se le hace difícil creerle al médico cuando le dice que no hay nada de que preocuparse?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 34. A menudo se preocupa acerca de la posibilidad de tener una enfermedad seria?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 35. Está durmiendo bien?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 36. Cuando está molesto, tiene que esconder sus sentimientos?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 37. A menudo piensa que puede enfermarse bruscamente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 38. Si Usted se percata de una enfermedad (a través de la radio, television, periódico o alguien que conoce), se preocupa de que la pueda contraer? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 39. Siente que la gente no está tomando suficientemente en serio su enfermedad?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 40. Le molesta el aspecto de su cara o de su cuerpo?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 41. Encuentra que le molestan sus diferentes síntomas?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 42. Trata frecuentemente de explicar a otros como se siente?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 43. Tiene problemas familiares?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 44. Cree que algo anda mal con su mente?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 45. Está comiendo bien?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 46. Es su mala salud la mayor dificultad de su vida?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 47. Encuentra que se entristece fácilmente?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 48. Se preocupa o regaña por detalles pequeños que parecen sin importancia a otros?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 49. Es siempre un paciente cooperador?  |

Si No

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 50. A menudo tiene síntomas de una enfermedad muy seria?                              |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 51. Encuentra que se molesta fácilmente?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 52. Tiene problemas de trabajo?   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 53. Prefiere conservar sus sentimientos para sí mismo?                                |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 54. A menudo encuentra que Usted se deprime?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 55. Todas sus preocupaciones se terminarían si Usted estuviese físicamente saludable? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 56. Está más irritable hacia otra gente?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 57. Cree que sus síntomas pueden ser causados por preocupaciones?                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 58. Es fácil hacerle saber a otras personas que está fastidiado con ellas?            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 59. Le es difícil relajarse?  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 60. Tiene preocupaciones personales que no son debidas a enfermedad física?           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 61. Encuentra frecuentemente que pierde la paciencia con otra gente?                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 62. Le es difícil mostrar a la gente sus sentimientos personales?                     |

**PROYECTO DE INVESTIGACION:**

**FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

**CUESTIONARIO DE ACTITUD REUMATOLOGICA O DE DESAMPARO APRENDIDO**

Por favor marque con una X el grado que mejor describe de acuerdo (o desacuerdo) que Usted tiene en relación a las siguientes oraciones.

**1. Mi enfermedad está controlando mi vida.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**2. El manejo de mi enfermedad es fundamentalmente mi propia responsabilidad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**3. Puedo reducir mi dolor si permanezco tranquilo (a) y relajado (a).**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**4. Muy a menudo, el dolor se presenta de la nada.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**5. Si hago todas las cosas como deben ser, puedo manejar mi enfermedad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**6. Yo puedo hacer un montón de cosas por mí mismo (a) para afrontar mi enfermedad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**7. Cuando se trata del manejo de mi enfermedad, siento que sólo puedo hacer lo que mi médico me dice que haga.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**8. Cuando manejo mi vida privada bien, mi enfermedad no se reactiva mucho.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**9. Tengo una gran capacidad para controlar mi dolor.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**10. Me sentiría desamparado si no pudiese contar con la ayuda de otra gente en relación a mi enfermedad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**11. Usualmente, yo puedo decir cuando mi enfermedad está por reactivarse.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**12. No importa que haga, o cuan intensamente trate, pero aparentemente no puedo obtener alivio para mi dolor.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**13. Yo estoy manejando mi enfermedad adecuadamente.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**14. Parece que mi suerte y otros factores que están fuera de mi control afectan mi enfermedad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

**15. Quiero aprender lo que más se pueda en relación a mi enfermedad.**

Totalmente en desacuerdo       Desacuerdo       Ni de acuerdo, ni en  
desacuerdo       De acuerdo       Totalmente de acuerdo

## PROYECTO DE INVESTIGACION:

### **FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.**

### **CUESTIONARIO SALUD GENERAL (SF-36, versión 2.0)**

Las siguientes preguntas están relacionadas con la visión que Ud. tiene de su salud y de su vida en general. Si no está seguro/a como responder, trate de pensar en su salud en general y trate de dar la mejor respuesta. No trate de usar demasiado tiempo en responder cada pregunta, dado que la primera respuesta es más probable que sea la correcta.

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

(marque solo **una** respuesta)

Excelente  (1)

Muy Buena  (2)

Buena  (3)

Así Así  (4)

Mala  (5)

2. Comparando su salud actual con su salud de hace un año, ¿Cómo consideraría su salud ahora?

(Marque solo **una** respuesta)

Mucho mejor que hace 1 año  (1)

Un poco mejor que hace 1 año  (2)

Más o menos igual  (3)

Un poco peor que hace 1 año  (4)

Mucho peor que hace 1 año  (5)

3. Las siguientes frases se refieren a actividades que Ud. puede hacer durante un día típico. ¿Considera que su salud ahora lo limita al hacer estas actividades? ¿Cuánto?

(Marque la respuesta apropiada)	Si, muy limitado (1)	Si, algo limitado (2)	Nada limitado (3)
a. <u>Actividades vigorosas</u> , como las de correr, cargar objetos pesados, participar en deportes fuertes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Continuación pregunta número 3	Si, muy limitado (1)	Si, algo limitado (2)	Nada limitado (3)
b. <u>Actividades moderadas</u> , como las de mover una mesa, empujar una aspiradora, jugar al tenis, o jugar al golf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Cargar o llevar bolsas con alimentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Subir <u>varias</u> gradas por las escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Subir por las escaleras, <u>un piso</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Inclinarsse, arrodillarse, o doblarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Caminar <u>más de un kilómetro</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Caminar <u>un kilómetro</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Caminar <u>cien metros</u> (una cuadra)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Bañarse o vestirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. ¿Durante las **últimas 4 semanas**, ha tenido alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias típicas **como resultado de su salud física?**

(Marque la respuesta apropiada)	Todo	Casi	Una buena	Un poquito	Nada
	el	todo el	parte del	del	del
	tiempo	tiempo	tiempo	tiempo	tiempo
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

- |   |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Disminuir la <u>cantidad de tiempo</u> que Ud. pasa en su trabajo o en otras actividades           | <input type="checkbox"/> |
| b. <u>Completar menos</u> de lo que Ud. quisiera  | <input type="checkbox"/> |
| c. Estuvo limitado en el <u>tipo</u> de trabajo u otras actividades                                   | <input type="checkbox"/> |
| d. Tuvo <u>dificultad</u> haciendo el trabajo u otras actividades (por ejemplo, le tomó más esfuerzo) | <input type="checkbox"/> |

5. ¿Durante las **últimas 4 semanas**, ha tenido uno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias típicas **como resultado de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)?**

(Marque la respuesta apropiada)	Todo	Casi	Una buena	Un poquito	Nada
	el	todo el	parte del	del	del
	tiempo	tiempo	tiempo	tiempo	tiempo
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

- |   |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Disminuir la <u>cantidad de tiempo</u> que pasa en su trabajo o en otras actividades | <input type="checkbox"/> |
| b. <u>Completar menos</u> de lo que Ud. quisiera  | <input type="checkbox"/> |
| c. Trabajó o hizo otras cosas menos cuidadosamente que de costumbre                     | <input type="checkbox"/> |

6. ¿Durante las **últimas 4 semanas**, hasta que punto su salud física o sus problemas emocionales han interferido con sus actividades sociales normales, con su familia, sus amigos, sus vecinos, o grupos?

(Marque la respuesta apropiada)

- |               |                          |     |
|---------------|--------------------------|-----|
| Nada          | <input type="checkbox"/> | (1) |
| Un poco       | <input type="checkbox"/> | (2) |
| Moderadamente | <input type="checkbox"/> | (3) |
| Bastante      | <input type="checkbox"/> | (4) |
| Mucho         | <input type="checkbox"/> | (5) |

7. ¿Cuánto dolor **corporal** ha tenido Ud. durante las **últimas 4 semanas**?

(Marque la respuesta apropiada)

- |            |                          |     |
|------------|--------------------------|-----|
| Nada       | <input type="checkbox"/> | (1) |
| Un poquito | <input type="checkbox"/> | (2) |
| Un poco    | <input type="checkbox"/> | (3) |
| Moderado   | <input type="checkbox"/> | (4) |
| Fuerte     | <input type="checkbox"/> | (5) |
| Muy fuerte | <input type="checkbox"/> | (6) |

8. ¿Durante las **últimas 4 semanas** cuánto interfirió su dolor con su trabajo normal (incluyendo ambos, el trabajo fuera de la casa y el trabajo doméstico)?

(Marque la respuesta apropiada)

- |               |                          |     |
|---------------|--------------------------|-----|
| Nada          | <input type="checkbox"/> | (1) |
| Un poco       | <input type="checkbox"/> | (2) |
| Moderadamente | <input type="checkbox"/> | (3) |
| Bastante      | <input type="checkbox"/> | (4) |
| Mucho         | <input type="checkbox"/> | (5) |

9. Estas preguntas se refieren a cómo se siente y cómo han estado las cosas durante las **últimas 4 semanas**. Para cada pregunta, por favor escoja la respuesta que más se acerca a cómo se ha sentido Ud. ¿Cuanta parte del tiempo durante las **últimas 4 semanas**...

(Marque la respuesta apropiada)	Todo el tiempo (1)	Casi todo el tiempo (2)	Una buena parte del tiempo (3)	Un poquito del tiempo (4)	Nada del tiempo (5)
a. ¿Se sintió lleno de fuerza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha sido una persona muy nerviosa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Se ha sentido tan deprimido que nada lo pudo alegrar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Se ha sentido calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Ha tenido mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Se ha sentido triste y “bajo”?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Se ha sentido extenuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Ha sido una persona alegre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Se ha sentido cansado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Durante las **últimas 4 semanas**, cuanta parte del tiempo su **salud física o sus problemas emocionales** han interferido con sus actividades sociales (como visitar a sus amigos, parientes, etc.) (Marque la respuesta apropiada)

- Todo el tiempo  (1)  
 Casi todo el tiempo  (2)  
 Algo del tiempo  (3)  
 Un poquito del tiempo  (4)  
 Nada del tiempo  (5)

11. Por favor escoja la respuesta que mejor describa el grado de certidumbre con que las siguientes oraciones le aplican. (Marque la respuesta apropiada)

	Definitivamente cierto (1)	Casi siempre cierto (2)	Ni cierto ni falso (3)	Casi siempre falso (4)	Definitivamente falso (5)
a. Me parece que me enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Estoy tan sano como cualquier persona que conozco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Yo creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## PROYECTO DE INVESTIGACION:

### FACTORES PSICO-SOCIALES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD.

## CUESTIONARIO BECK de DEPRESIÓN:

1)

- No me siento triste.
- Me siento triste.
- Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.
- Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.

2)

- No estoy particularmente desanimado con respecto al futuro.
- Me siento desanimado con respecto al futuro.
- Siento que no puedo esperar nada del futuro.
- Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.

3)

- No me siento fracasado.
- Siento que he fracasado más que la persona normal.
- Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.
- Siento que como persona soy un fracaso completo.

4)

- Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes.
- No disfruto de las cosas como solía hacerlo.
- Ya nada me satisface realmente.
- Todo me aburre o me desagrada.

5)

- No siento ninguna culpa particular.
- Me siento culpable buena parte del tiempo.
- Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- Me siento culpable todo el tiempo.

6)

- No siento que esté siendo castigado.
- Siento que puedo estar siendo castigado.
- Espero ser castigado.
- Siento que estoy siendo castigado.

7)

- No me siento decepcionado en mí mismo.
- Estoy decepcionado conmigo.
- Estoy harto de mi mismo.
- Me odio a mi mismo.

8)

- No me siento peor que otros.
- Me critico por mis debilidades o errores.
- Me culpo todo el tiempo por mis faltas.
- Me culpo por todas las cosas malas que suceden.

9)

- No tengo ninguna idea de matarme.
- Tengo ideas de matarme, pero no las llevo a cabo.
- Me gustaría matarme.
- Me mataría si tuviera la oportunidad.

10 )

- No lloro más de lo habitual.
- Lloro más que antes.
- Ahora lloro todo el tiempo.
- Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca aunque quisiera.

11 )

- No me irrito más ahora que antes.
- Me enojo o irrito más fácilmente ahora que antes.
- Me siento irritado todo el tiempo.
- No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.

12 )

- No he perdido interés en otras personas.
- Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.
- He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.
- He perdido todo interés en los demás.

13 )

- Tomo decisiones como siempre.
- Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.
- Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.
- Ya no puedo tomar ninguna decisión.

14 )

- No creo que me vea peor que antes.
- Me preocupa que esté pareciendo avejentado (a) o inatractivo (a).
- Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen parecer inatractivo (a)..
- Creo que me veo horrible.

15 )

- Puedo trabajar tan bien como antes.
- Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.
- Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.
- No puedo hacer ningún tipo de trabajo.

16 )

- Puedo dormir tan bien como antes.
- No duermo tan bien como antes.
- Me despierto 1 ó 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
- Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme

17 )

- No me canso más de lo habitual.
- Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.
- Me canso al hacer cualquier cosa.
- Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.

18 )

- Mi apetito no ha variado.
- Mi apetito no es tan bueno como antes.
- Mi apetito es mucho peor que antes.
- Ya no tengo nada de apetito.

19 )

- Últimamente no he perdido mucho peso, si es que perdí algo.
- He perdido más de 2 kilos.
- He perdido más de 4 kilos.
- He perdido más de 6 kilos.

20 )

- No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.
- Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estomago o constipación.
- Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.
- Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.

21 )

- No he notado cambio reciente de mi interés por el sexo.
- Estoy interesado por el sexo de lo solía estar.
- Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.
- He perdido por completo mi interés por el sexo.

# PROYECTO DE INVESTIGACION:

## FACTORES DIFERENCIALES DE GENERO EN LA AR: SU IMPORTANCIA EN LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

### CUESTIONARIO DE EFICACIA PERSONAL

Quisiéramos saber cómo se siente usted con relación a la posibilidad de controlar los síntomas propios de la artritis. Estos síntomas pueden incluir inflamación articular, rigidez...

Para cada una de las siguientes preguntas marque con un CÍRCULO el número que mejor corresponda con el nivel de certeza que usted tiene de poder llevar a cabo dicha actividad:

**1. ¿Qué tan seguro está de poder controlar la fatiga?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

**2. ¿Qué tan seguro está de poder regular su actividad de manera tal que el estar activo no le agrave su artritis?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

**3. ¿Qué tan seguro está de poder hacer algo que lo ayude a sentirse mejor si estuviese deprimido?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

**4. En comparación con otras personas con artritis, ¿Qué tan seguro está de poder manejar el dolor de la artritis durante sus actividades diarias?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

**5. ¿Qué tan seguro está de poder manejar la artritis de manera tal que pueda disfrutar de las cosas que le agradan?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

**6. ¿Qué tan seguro está de poder lidiar con la frustración que la artritis le causa?**

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Totalmente inseguro			Moderadamente inseguro				Totalmente seguro		

## **9. ARTICULOS:**

Aurrecoechea, E., Llorca Díaz, J., Diez Lizuain, M.L. et al. *Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA.*

Rheumatol Int (2017) 37: 479. doi:10.1007/s00296-016-3628-7

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-016-3628-7>



## Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis

Aurrecoechea E<sup>1\*</sup>, Ilorcadiá J<sup>2</sup>, Diezluain ML<sup>3</sup>, Mcgwin G. Jr<sup>4</sup> and Calvo-alen J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Section, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, Spain

<sup>2</sup>Division of Epidemiology and Computational Biology, School of Medicine, Universidad de Cantabria, Spain

<sup>3</sup>Radiology Department, Radiology Section, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, Spain

<sup>4</sup>Professor and Vice Chair of Epidemiology, Faculty of the University of Alabama in Birmingham, USA

### Abstract

**Objective:** To evaluate the impact of gender in the quality of life (QOL) of rheumatoid arthritis (RA) patients and the factors associated with such effect.

**Methods:** Seventy RA patients of each gender were cross-sectionally evaluated as per pre-established protocol: medical history review, standardized disease severity measurements, and comprehensive psychological and disease-related behaviors and coping strategies assessment. QOL was assessed with the SF-36 questionnaire. Univariable and multivariable analyses were performed to examine the contribution of gender and other variables to QOL.

**Results:** Both groups were comparable regarding age at diagnosis, disease duration, disease activity, and radiological damage. Women showed higher functional impairment (mHAQ:  $0.89 \pm 2.6$  vs.  $0.22 \pm 0.9$ ,  $p=0.04$ ), higher prevalence of depression and of osteoporosis, as well as higher scores in the Beck scale ( $10.7 \pm 7.52$  vs.  $7.8 \pm 6.8$ ,  $p=0.016$ ) but not in other psychological and behavioral variables. In the SF-36, women also showed a greater impairment than men in physical functioning (PF) ( $57.7 \pm 22.1$  vs.  $67.3 \pm 22.7$ ;  $p=0.01$ ), general health (GH) ( $41.3 \pm 21.7$  vs.  $50.0 \pm 24.3$ ,  $p=0.02$ ), mental health (MH) ( $63.7 \pm 22.0$  vs.  $71.8 \pm 21.1$ ,  $p=0.02$ ) and physical component summary score (PCS) ( $39.3 \pm 8.9$  vs.  $42.4 \pm 9.3$ ,  $p=0.04$ ). Female gender remained significantly associated with poorer PF in multivariable analysis even after adjusting for the Beck Scale ( $p=0.08$ ), and osteoporosis ( $p=0.09$ ).

**Conclusions:** Female RA patients have lower QOL levels than their male counterparts. Depression and osteoporosis may play an important role in this effect. These data should be taken into account in the management of these patients.

### Main findings

- Gender medicine is a new paradigm of studying chronic diseases.
- RA patients of both genders present similar biological and immunological features but women experience poorer QOL.
- This is the first study on gender differences in RA examining two sets of RA patients evaluated comprehensively using a standardized protocol inclusive of clinical, ancillary, functional, QOL and psychosocial variables.

**Keywords:** Quality of life (QOL); Rheumatoid arthritis; Gender disparities

**Abbreviations:** ACR: American College of Rheumatology; Anti-CCP: Anti-Citrullinated Peptide Antibody; BDI: Beck Depression Inventory; BP: Bodily Pain; CRP: C-Reactive Protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; GH: General Health; IBQ: Illness Behaviour Questionnaire; ISEL: Interpersonal Support Evaluation List; JE: Joint Erosion; JSN: Joint Space Narrowing; MD-GA: Physicians Global Assessment; mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire; MH: Mental Health; mSVH: Modified Sharp by Der Heijde Method; PCS: Physical Component Summary Score; PF: Physical Functioning; PGA: Patient Global Assessment; PROs: Patient Reported Outcomes; QOL: Quality of life; RA: Rheumatoid Arthritis; RAI: Rheumatology Attitudes Index; RE: Role Emotional; RF: Rheumatoid Factor; RP: Role Physical; SE: Perceived Self-Efficacy; SF-36: Medical Outcome Survey Short Form; SF: Social Functioning; SJC28: Joint Count for 28 Swollen Joints and Tender joints (TJC28); VAS: Visual Analog Scale; VT: Vitality

### Introduction

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease

characterized by pain, stiffness, swelling and tenderness of synovial joints that may ultimately lead to joint destruction, permanent disability and reduced quality of life (QOL).

RA is the most common form of inflammatory arthritis and it has a prevalence ranging between 0.5 and 1% with an annual incidence of 3 per 10,000 adults [1]. Although the disease occurs in both genders, whether it is expressed differently in women and men has been scarcely studied; moreover the published studies have been primarily focused

**\*Corresponding author:** Elena Aurrecoechea, Hospital Sierrallana, Manuel Teira s.n. Torrelavega-39300 Cantabria, Spain, Tel: + 34-942-847400; Fax: +34-942-847415; E-mail: [eaurre@gmail.com](mailto:eaurre@gmail.com)

Received July 28, 2015; Accepted August 01, 2015; Published August 10, 2015

**Citation:** Aurrecoechea E, Ilorcadiá J, Diezluain ML, Mcgwin G, Calvo-alen J (2015) Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis. J Arthritis 4: 160. doi:10.4172/2167-7921.1000160

**Copyright:** © 2015 Aurrecoechea E, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

on the biological aspects of the disease including immunological characteristics, inflammatory markers and/or radiographic damage.

It is important to point out the difference between sex and gender. Sex denotes biologically-determined characteristics whereas gender also indicates culturally and socially shaped variations between men and women. Gender relates to how women and men are perceived, are expected to think and to act and function in society not only because of their biological differences [2].

Gender-based differences may emanate either from biomedical (genetic, hormonal, anatomical, physiological), psychosocial (personality, coping, symptom reporting), or epidemiological (population-based risk factors) characteristics. In fact, rarely biology acts alone to determine these differences. Moreover, psycho-social variables interact with each other and may exacerbate biological vulnerabilities.

Gender medicine is a new paradigm focused on the differences between men and women in both health and disease. Over the past decade, gender has been shown to affect the clinical presentation, natural history and response to medications in several rheumatic diseases [3-5]. Thus, it has been reported that women have a more pronounced pain perception than men [6], and that they experience more limitations in daily physical functioning although the latter not always correlates with specific biomarkers of disease activity or damage [4]. Applying this model to RA may allow the identification of gender-based outcomes beyond classical objective parameters (e.g. activity indices, radiographic damage). To achieve this goal, it is important to evaluate differences in several psychosocial variables which can influence the course of the disease as well as to assess the distinct emotional impact of the disease as a function of gender. This approach is consonant with the use of QOL assessments or patient reported outcomes (PROs) and with the bio psychosocial model of medicine as described by Engel in 1977 [7-9].

For all the afore mentioned reasons, we have now examined the impact of gender in the outcome of RA from a global perspective using as primary outcome a global PRO which reflects the quality of life perceived by the patient. Our hypothesis is that gender, independently of disease activity, may have a differential impact in the outcome of RA, particularly in terms of quality of life (QOL).

## Patients and Methods

### Design, setting and patient selection

This is a cross-sectional study performed in Hospital Sierrallana, a teaching University Hospital located in Torrelavega in Northern Spain and covering a health area close to a 200.000 population. This is the only center providing specialized rheumatology care in the entire area.

Patients satisfied the 1987 American College of Rheumatology (ACR) RA classification criteria. Two subsets of patients (70 women and 70 men) were recruited consecutively from the outpatient clinic of our Rheumatology Division. All patients provided written informed consent prior to being enrolled in the study according to the declaration of Helsinki. The study was carried out in agreement with Local Internal Review Boards and conducted in accordance with good clinical practice.

The primary objective of this study was to identify possible differences in the outcome of RA (measured as QOL as assessed by the SF-36 questionnaire) and the biological and/or psychosocial factors associated with this outcome. Secondary objectives were to compare

the levels of disease activity, radiographic damage, and disability between women and men as well as to examine potential psychosocial differences by gender.

### Patient evaluation

All patients were seen at the clinic and assessed according to an *ad hoc* protocol. The following procedures were performed:

- Medical history review and patient evaluation: Demographic data, including marital status, education status (years of attendance to school), work status (full time, part time, not working outside home, disabled, retired), drug utilization and relevant clinical information (date of diagnosis, extra articular manifestations (nodulosis, Sjögren Syndrome, vasculitides, pulmonary interstitial disease and escleritis), number of surgeries due to RA, comorbidities smoking status (current, former, never smoker), hypertension, diabetes, dyslipemia, depression, solid or haematologicalneoplasia, cardiac failure, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular events, peptic ulcer, osteoporosis were obtained from the medical history review and patient interview.

- Clinical assessment: Physical examination including joint count for 28 swollen joints (SJC28) and tender joints (TJC28), patient global assessment (PGA) on a visual analog scale (VAS) where 0 mm is "no disease activity" (0 mm.) and 100 mm is the "highest disease activity". Physicians completed a similar VAS, (MD-GA) to evaluate his rating of disease activity the day of the visit [10-12].

- Laboratory tests obtained at the time of the evaluation included hemoglobin (mg/dl), acute phase reactants [erythrocyte sedimentation rate (ESR) in mm/h and C-Reactive Protein (CRP) in mg/L], Rheumatoid Factor (RF) (IgM anti IgG) assessed by nephelometry, anti-citrullinated peptide antibody (Anti-CCP) assessed by ELISA against CCP-2, (cutoff point:50 U/ml, maximum value:3,200 U/ml) and antinuclear antibody (ANA) by indirect immunofluorescence using a Hep-2 cell line.

Disease activity was assessed with the DAS 28, based on the ESR, swollen and tender 28 joint counts and the PGA-VAS [13-16]. A DAS 28 between 2.6 and  $\leq 3.2$  was considered as low disease activity, between  $>3.2$  and  $\leq 5.1$  as moderate activity and above 5.1 as high activity.

- Radiographic assessment: Anatomical damage was evaluated by two previously trained readers using the modified Sharp by der Heidje (mSVH) method [17-22]. The total mSVH radiographic score ranges from 0 to 448, being the total score the sum of the joint erosion (JE) score (0-280) and the joint space narrowing (JSN) score (0-168). These two trained readers examined a set of 20 radiographs reaching an intra-class correlation coefficient greater than 0.9 with a 95% confidence interval of (0.86-0.92). All radiographs were obtained following a predefined protocol.

- Bone density: Osteoporosis was defined by bone densitometry (Hologic) (T value of  $-2.5$  on total lumbar score and/or femoral neck)

### Quality of life, psychosocial and behavioral evaluation

All questionnaires were completed in the waiting room before the clinical assessment; questions were resolved by the investigator or the specialized unit's nurse.

- Quality of life and functional status: The SF-36 (Medical Outcome Survey Short Form) was used to assess the patients' QOL. The SF-36 is a self-administered measure of health and well-being status, assessing eight domains: physical functioning (PF), role limitation due to

physical health problems (role physical (RP)), vitality (VT), general health (GH), bodily pain (BP), social functioning (SF), role limitation due to emotional problems (role emotional (RE)) and mental health (MH). These subscales are summarized into two measures representing physical (PCS) and mental (MCS) components of health that are often interrelated [23-26]. These summary components are generated by a factor analysis that has been validated in Spain [25].

- Psychosocial and behavioral variables:

The Beck depression inventory (BDI) was used to measure depressive symptoms and their severity (not to diagnose depression). BDI is a Likert-type, self-reported 21 items-questionnaire, ranging from 0 ("not at all") to 3 ("extreme form of each symptom") so the maximal score is 63 (0-9, no symptoms; 10-18 mild; 19-29 moderate and 30-63 severe). A BDI score of  $\geq 13$  was chosen as the cut-off point for mild to moderate depressive symptoms [27-29].

Social support was assessed with the ISEL (Interpersonal Support Evaluation List), a questionnaire designed to measure the perceived availability of four separate specific functions of social resources tangible, appraisal, self-esteem and belonging support. The questionnaire contains 40 statements. The overall score was chosen for these analyses [30,31].

The Illness Behaviour 52-items questionnaire delineates the patient's relation to illness and identifies physical complaints that are manifestations of a psychiatric disorder. It consists of seven factors: general hypochondriasis, disease conviction, and psychological perception of illness, inhibition of affect, affective disturbance, denial and irritability. All questions are in a yes/no format, with a score ranging from 0 to 35, higher values indicating the patient's greater inadequacy in dealing with the disease [32-34].

Perceived Self-Efficacy (SE) or the belief that one can perform a specific behavior or task in the future or a state of mind, refers to personal judgments of performance capabilities in a given activity domain [35]. We used the Self-Efficacy for Managing Chronic Disease 6 Item-Scale to measure this construct; scores range from 10 (not at all confident) to 100 (totally confident). Higher scores indicate greater confidence or self-efficacy [36].

The Arthritis Helplessness Index or the Rheumatology Attitudes Index (RAI) measures patient's perception of their abilities (9 items) or inabilities (6 items) to control their arthritis and the associated pain. Patients rate these 15 items using a 5 point Likert format scale ("strongly disagree", "disagree", "do not agree or disagree" agree" and "strongly agree"). The total score ranges from 15 to 60 with higher scores indicating greater helplessness [37,38].

In all cases, validated Spanish versions of these questionnaires were used [39,40]. In order to avoid any misunderstanding due to regional language peculiarities, all questionnaires were reviewed and suitable changes were made as needed. The study investigator was specifically trained in the administration of these questionnaires.

### Statistical analyses

Standard descriptive tests were used. Chi square was used to compare categorical variables and Students t test for continuous ones. In order to clarify the factors responsible for differences found between both genders, successive multivariable linear regression models were built using the SF-36 scores as outcome and gender as regressor, adjusting for those variables found to be significant in the univariable analyses. All the analyses were performed with the Stata 12/SE package (Stata Corp., College Station, TX).

## Results

### Baseline demographic and clinical features

Seventy women and 70 men of comparable age ( $\pm$ SD) at diagnosis ( $49.9 \pm 13.4$  and  $52.9 \pm 13.6$  years, respectively  $p=0.18$ ) and disease duration ( $82.4 \pm 74.5$  and  $81.3 \pm 74$  months, respectively,  $p=0.93$ ) were studied. Their main clinical and immunological characteristics were also comparable and so were the main inflammatory markers including hemoglobin, ESR and CRP (Table 1).

### Disease activity and radiographic damage

The DAS-28 ( $3.8 \pm 1.4$  for women and  $3.5 \pm 1.4$  for men;  $p=0.21$ ) and its components were comparable in both genders (Table 2). Likewise, the MD-GA was comparable in both groups of patients ( $32.1 \pm 24.7$  vs  $27.4 \pm 25.5$  mm respectively;  $p=0.26$ ).

Radiographic damage including the total mSVH score as well as the JE and JSN scores were comparable in both genders. These data are depicted in Table 2.

### Comorbidities and unhealthy behaviors

Table 3 depicts the comorbidity profile of both subsets of RA patients. There were no differences in the proportion of current smokers but men were more likely to have been smokers in the past. Also a higher proportion of men had diabetes mellitus (22.8 vs. 8.5%,  $p=0.02$ ), peptic ulcer disease (18.5 vs. 5.7%;  $p=0.02$ ), ischemic cardiovascular disease (10.0 vs. 1.4%;  $p=0.02$ ) and chronic obstructive pulmonary disease (17.1 vs. 2.8%;  $p<0.01$ ). Women presented depression (28.5 vs. 2.8%;  $p=0.00$ ) and osteoporosis (18.5 vs. 5.7%;  $p=0.02$ ) more frequently than men.

	Women, mean(SD) N=70	Men, mean(SD) N=70	p value
Age at diagnosis, years	49.9 $\pm$ 13.4	52.9 $\pm$ 13.6	0.18
Disease duration, months	82.4 $\pm$ 74.5	81.3 $\pm$ 74.0	0.93
Extra articular disease (%)	16.0	24.0	0.31
Hemoglobin, g/dL	13.0 $\pm$ 1.3	14.5 $\pm$ 3.7	0.00
CRP, mg/L	8.4 $\pm$ 13.6	10.2 $\pm$ 13.4	0.43
ESR, mm/h	31.3 $\pm$ 19.3	34.0 $\pm$ 26.4	0.48
RF positivity (%)	58.5	61.4	0.58
Anti-CCP positivity (%)	67.1	68.5	0.71
ANA positivity (%)	32.8	25.7	0.35

RF: Rheumatoid Factor positive; Anti-CCP: Anti-Citrullinated Peptide Antibodies; CRP: C Reactive Protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; ANA+: Antinuclear Antibodies

Table 1: Demographical and clinical data.

Variable	Women (mean $\pm$ SD)	Men (mean $\pm$ SD)	p value
TJC28	4.2 $\pm$ 6.6	3.2 $\pm$ 5.3	0.32
SJC28	2.3 $\pm$ 3.5	1.7 $\pm$ 3.6	0.32
PGA	39.8 $\pm$ 23.8	36.2 $\pm$ 26.9	0.40
MD-GA	32.1 $\pm$ 24.7	27.4 $\pm$ 25.5	0.26
DAS28	3.8 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 1.4	0.21
mSVH			
-JSN	13.8 $\pm$ 23.8	11.9 $\pm$ 14.6	0.58
-JE	10.9 $\pm$ 26.3	10.4 $\pm$ 14.9	0.90
-Total	24.6 $\pm$ 48.4	22.1 $\pm$ 27.7	0.71

TJC28: 28 tender joint count; SJC28: 28 swollen joint count. PGA: Patient's Global Assessment; MD-GA: Physicians' Global Assessment; DAS28:28 Joint Disease Activity Score; JSN: Joint Space Narrowing

Table 2: RA related variables.

	Women % n=70	Men % n=70	P value
Current smoker	30.0	27.1	0.70
Former smoker	18.5	40.0	<0.01
Hypertension	32.8	25.7	0.35
Diabetes	8.5	22.8	0.02
Dyslipidemia	27.1	30.0	0.70
RA-related Surgeries	11.4	22.8	0.07
Depression	28.5	2.8	0.00
Depression, Treatment	15.7	0.0	<0.01
Solid Neoplasia	1.4	5.7	0.17
HaematologicalNeoplasia	0.0	1.4	0.31
Cardiac Failure	0.0	0.0	
Ischemic Heart Disease	1.4	10.0	0.02
COPD	2.8	17.1	<0.01
Cardiovascular Events	5.7	7.1	0.73
Peptic Ulcer Disease	5.71	18.5	0.02
Osteoporosis	18.5	5.7	0.02
Osteoporosis Treatment	15.7	5.7	0.05
Other Comorbidities	34.2	25.7	0.26

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Table 3: Comorbidities.

	Women (mean ± SD)	Men (mean ± SD)	p value
BDI	10.7 ± 7.5	7.8 ± 6.8	0.01
SELF EFFICACY	63.5 ± 19.2	61.5 ± 21.9	0.55
IBQ score	11.9 ± 6.0	10.5 ± 5.8	0.18
ISEL total	8.0 ± 1.3	8.0 ± 1.2	0.89
RAI	42.3 ± 6.6	41.4 ± 6.9	0.40
SF-36 (PF)	57.7 ± 22.1	67.3 ± 22.7	0.01

BDI: Beck Depression Inventory; SELF-EFFICACY: Self Efficacy test; IBQ: Illness Behaviour Questionnaire; ISEL total: Interpersonal Support List, total value; RAI (LH score): Arthritis Helplessness Index, LH score; SF-36(PF): Physical functioning of the Medical Outcome Survey Short Form

Table 4: Psychosocial parameters and health related quality of life.

### Psychological and behavioral variables

Table 4 depicts these data; the only differences noted were on the BDI where higher scores were seen in women than in men (10.7 ± 7.5 vs 7.8 ± 6.8, p=0.01). All other questionnaires gave comparable results in both genders except for the IBQ in which numerically higher scores were observed in women (11.9 ± 6.0 vs. 10.5 ± 5.8, p=0.18).

### Quality of life analysis

As shown in Figure 1 women had lower scores in MH (63.7 ± 22.0 vs. 71.8 ± 21.1; p=0.02), GH (41.3 ± 21.7 vs. 50.0 ± 24.3; p=0.02), PF (57.7 ± 22.1 vs. 67.3 ± 22.7; p=0.01 as well as in the PSC (39.3 ± 8.9 vs. 42.4 ± 9.3, p=0.04) indicating greater functional impairment.

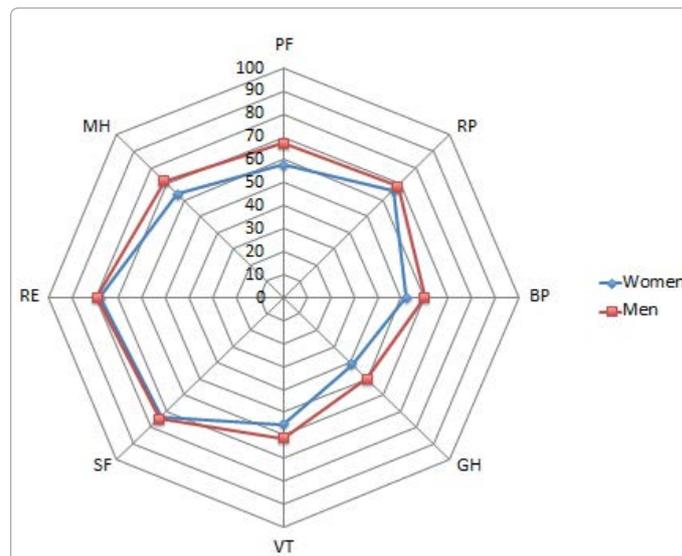
### Multivariable analyses

A series of multivariable linear regression models were performed to further clarify the factors responsible for between gender differences in the SF-36 domains where gender differences were noted, namely physical functioning (SF36-PF), mental (MH) and general health (GH); age and variables either significant (or approaching significance) in the descriptive analyses were included in these regressions. The results are displayed in Table 5. Women scored 9.5 points lower than men in the SF36-PF (Table 5A) after adjusting for age at diagnosis, (Model 1). Additional adjustments for BDI (Model 2) or osteoporosis (Model 4) decreased the mean advantage to 6.45 points, while adjusting for IBQ

did not substantially change the gender differences observed (Model 3). When adjusting simultaneously for the BDI and osteoporosis (model 5), the differences in physical functioning between men and women were no longer significant. Women also scored lower in the SF-36 MH (Table 5B) and GH (Table 5C) domains. In both cases a negative association with older age was also noted. However when the BDI was entered into the models (Models 2 and 5) the associations of MH or GH with gender were no longer evident. For these two SF-36 domains no statistical association with osteoporosis was noted (Models 4) but this was not the case for IBQ (Models 3), underscoring the relationship between this psychological domain and the emotional impact of the disease. Finally, similar models were built with the PSC as the dependent variable obtaining similar results than with PF. However, no significant association were observed when the BDI and osteoporosis were entered which most probably relates to the inclusive nature of this summary measure (Data not shown).

### Discussion

We have shown that women with RA as compared to men



MH: Mental Health; RE: Role Emotional; SF: Social Functioning; VT: Vitality; GH: General Health; BP: Bodily Pain; RP: Role Physical; PF: Physical Functioning.

Figure 1: Short Form-36 (SF-36) health domain scores in 70 female and 70 male Rheumatoid Arthritis patients.

Physical Functioning (PF): 5A

Model	Variables	Coefficient	95% C.I	P value
1	GENDER	-9.4	-1.8 -17.0	0.01
	AGE	-0.0	0.2 -0.2	0.89
2	GENDER	-6.4	0.8 -13.7	0.08
	AGE	0.05	0.3 -0.2	0.68
	BDI	1.0	1.5 0.5	0.00
3	GENDER	-8.5	-1.0 -15.9	0.02
	AGE	0.05	0.3 -0.2	0.71
	IBQ	0.8	1.4 0.2	<0.01
4	GENDER	-6.2	1.1 -13.6	0.09
	AGE	-0.1	0.1 -0.3	0.35
	OP	-22.6	-11.2 -34.0	0.00
5	GENDER	-0.1	3.8 -10.1	0.37
	AGE	-0.05	0.2 -0.3	0.68
	BDI	1.09	1.5 0.6	0.00
	OP	-22.7	-12.1 -33.4	0.00

Mental Health (MH): 5B

Model	Variables	Coefficient	95% C.I		P value
1	GENDER	-7.2	-0.06	-14.4	0.05
	AGE	-0.3	-0.04	-0.57	0.03
2	GENDER	-1.9	3.7	-7.4	0.51
	AGE	-0.1	0.03	-0.3	0.10
	BDI	2.0	2.3	1.6	<0.01
3	GENDER	-4.7	0.9	-10.4	0.10
	AGE	-0.1	0.1	-0.3	0.28
	IBQ	2.2	2.7	1.7	<0.01
4	GENDER	-7.2	0.2	-14.6	0.06
	AGE	-0.3	-0.03	-0.5	0.03
	OP	-0.1	11.2	-11.5	0.98
5	GENDER	-2.3	2.9	-7.5	0.38
	AGE	-0.1	0.08	-0.3	0.25
	BDI	1.3	1.8	0.8	<0.01
	IBQ	1.2	1.8	0.7	<0.01

General Health (GH): 5C

Model	Variables	Coefficient	95% C.I		P value
1	GENDER	-7.6	-0.0	-15.2	0.05
	AGE	-0.39	-0.11	-0.67	<0.01
2	GENDER	-3.4	3.4	-10.3	0.32
	AGE	-0.29	-0.04	-0.54	0.02
	BDI	1.5	2.0	1.0	<0.01
3	GENDER	-5.4	1.2	-12.0	0.11
	AGE	-0.23	0.02	-0.47	0.07
	IBQ	2.0	2.5	1.4	<0.01
4	GENDER	-7.6	0.2	-15.4	0.06
	AGE	-0.39	-0.10	-0.68	<0.01
	OP	0.45	12.5	-11.6	0.94
5	GENDER	-3.9	2.6	-10.5	0.24
	AGE	-0.23	0.02	-0.47	0.07
	BDI	0.8	1.4	0.2	<0.01
	IBQ	1.3	2.1	0.6	<0.01

BDI: Beck depression inventory; OP: Osteoporosis; IBQ: Illness Behaviourquestionnaire.C.I. Confidence Interval

**Table 5:** Linear regression between physical functioning (PF), mental health (MH) and general health (GH) (dependent variable) and gender (regressor) adjusting for age at diagnosis, BDI, IBQ, and osteoporosis. Men are used as reference, negative values mean than female gender score lower than men. The other coefficients are each year in age and BDI and IBQ one point.

experience poorer QOL specifically in terms of perceived functional impairment and emotional impact. This does not seem to be explained by overt disease-related biological differences rather by differences in the patients' comorbidity profile (osteoporosis) as well as by the presence of depressive symptoms as assessed by the BDI. As far as we know, this is the first study on gender differences in RA examining two sets of RA patients evaluated comprehensively using a standardized protocol inclusive of clinical, ancillary, functional, QOL and psychosocial variables.

Both groups of patients were comparable in terms of their demographic, clinical, laboratory and radiological features. Despite the cross sectional nature of these data our study strongly suggest that biological features do not explain the differences observed in terms of physical functioning and overall QOL. In fact, most authors when comparing disease features in men and women with RA have found no differences with some exceptions in which women have been described as having higher disease activity than men [41-44].

Supporting the notion that there are no major differences in the biological course of the disease are the data from Ahlen et al showing no differences in radiographic damage as a function of gender [44]. Having similar mSVH radiographic scores confirms that no differences in disease severity between genders exist.

On the other hand, it is important to point out that patients with RA suffer important comorbidities which may play a major role on the outcome of the disease [45]. In fact, we found important differences in the comorbidity profile of our patients as a function of gender. Men presented higher prevalence of cardiovascular risk factors as diabetes, dyslipemia, cardiovascular events (ischemic cardiovascular disease) and obstructive pulmonary disease (COPD). Conversely, women showed higher rates of osteoporosis and depression [46,47]. During the last few years, it has been largely acknowledged that RA is an independent risk factor for Cardiovascular (CV) disease; in fact CV disease is one of the leading causes of mortality in RA [48,49]. It is very likely that the higher prevalence of CV disease among men plus that of COPD and DM might have an important impact on these patients' survival, but this could not been examined in this cross-sectional study. However, the higher prevalence of these comorbidities in men does not seem to have a major impact in their perceived QOL. Quite to the contrary, we observed that osteoporosis has a deleterous impact in this outcome. Women are more prone to develop osteoporosis and RA certainly is an additional risk factor for it. Our results indicate that both osteoporosis and depression may partially explain the disability burden observed in RA. These findings underscore the importance of osteoporosis and depression prevention and detection in all RA patients but particularly in women.

RA, as others chronic disorders, may have a great impact in the patients' mood, auto-esteem and other psychosocial constructs. Among these constructs which have been previously shown to be relevant in the prognosis of chronic and rheumatic conditions we found that either depression or the intensity of depressive symptoms (as assessed by the BDI) were higher in women and affected these patients' QOL independent of other factors as noted in the multivariable analyses. Whether depression or depressive symptoms represent a primary psychiatric illness (true comorbidity) or a reactive response to a chronic disease or both could not be determined. Nevertheless it has been reported that RA increases the probability of having a psychiatric disorder and it has been estimated that the prevalence of depression in these patients is two to three-fold higher than in the general population (between 13-20% vs. 2-4%) [50]. Furthermore, it has been reported that depression rates in RA women are twice higher than in men across all age groups. Explanations for such difference are elusive and may include psychological, neurochemical, anatomic, hormonal, and genetic and personality factors. Our results reinforce the idea that depression and depressive symptoms occur frequently in RA patients and specifically among women and that they may have negative prognostic consequences.

No other clear differences in the different psycho-social and behavior domains that we have explored were observed. However, IBQ showed a clear association with the mental related domains of SF36 and general well-being where gender differences were found. Nevertheless, IBQ gender differences were only numerical and did not reach statistical significance and, on the other hand, multivariable models suggest that depressive symptoms explain the observed gender differences in MH and GH. However we cannot rule out that sample size limitations might have precluded identifying a role for IBQ in these gender differences in the emotional impact of RA.

Our study has some limitations, which deserve to be discussed. First, the cross-sectional study design makes it impossible to determine the causality of the observed associations. Second, differential social roles in gender may also influence the attitude and response in confronting a disease like RA but this issue could not be suitably studied. Third, some areas of uncertainty remain about the true validity of the different

instruments used in the assessment of the psychosocial variables; furthermore some of them have redundant information which may difficult the interpretation of the statistical analyses. However, all the instruments used for these assessments have been previously validated and used in RA or in other chronic rheumatic disorders. Finally, our results may not be entirely applicable to patients in other geographic areas or socioeconomic-demographic settings.

In conclusion, RA patients of both genders present similar biological and immunological features. However, women report poorer QOL than men, specifically in terms of the physical functioning and mental health domains of the SF-36. A higher prevalence of osteoporosis and greater frequency and severity of depressive symptoms seem to explain these differences. Preventing and/or treating these comorbidities may have a beneficial impact on this subset of RA patients.

#### Acknowledgment

The authors appreciate the helpful suggestions, and critical review of this paper of Graciela Alarcon, M.D., M.P.H.

#### References

- Gabriel SE (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 27: 269-281.
- Afifi M (2007) Gender differences in mental health. *Singapore Med J* 48: 385-391.
- Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA (2002) Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 11: 722-729.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD (2013) Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 72: 578-582.
- van den Ende CH, Hazes JM, Le Cessie S, Breedveld FC, Dijkmans BA (1995) Discordance between objective and subjective assessment of functional ability of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34: 951-955.
- Unruh AM (1996) Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65: 123-167.
- Engel GL (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196: 129-136.
- Parker JC, Bradley LA, DeVellis RM, Gerber LH, Holman HR, et al. (1993) Biopsychosocial contributions to the management of arthritis disability. Blueprints from an NIDRR-sponsored conference. *Arthritis Rheum* 36: 885-889.
- Bircher J (2005) Towards a dynamic definition of health and disease. *Med Health Care Philos* 8: 335-341.
- vanTuy LH, Boers M (2012) Patient's global assessment of disease activity: what are we measuring? *Arthritis Rheum* 64: 2811-2813.
- Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D (2012) Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum* 64: 2814-2823.
- Pincus T, Bergman M, Sokka T, Roth J, Swearingen C, et al. (2008) Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. *J Rheumatol* 35: 1550-1558.
- Belmonte Serrano MA (2008) [Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios]. *Reumatol clinic* 4: 183-190.
- Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, et al (2012) Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64: 640-647.
- Gaujoux-Viala C (2013) C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate in estimating the 28-joint disease activity score. *J Rheumatol* 40: 1785-1787.
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K (2011) Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: S14-36.
- Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J (1971) Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 14: 706-720.
- Sharp JT (2004) Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images. *Radiol Clin North Am* 42: 109-119.
- Sharp JT, van der Heijde D, Angwin J, Duryea J, Moens HJ, et al. (2005) Measurement of joint space width and erosion size. *J Rheumatol* 32: 2456-2461.
- Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, et al. (1985) How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 28: 1326-1335.
- van der Heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, et al. (2002) How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis Rheum* 47: 215-218.
- van der Heijde D (2000) How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 27: 261-263.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM (1995) [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* 104: 771-776.
- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, et al. (1998) [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)* 111: 410-416.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, et al. (2005) [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *GacSanit* 19: 135-150.
- Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, et al. (2011) Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: S383-412.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
- Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF (2000) The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord* 57: 261-265.
- Smarr KL, Keefer AL (2011) Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: S454-466.
- Mazzoni D, Cicognani E (2011) Social support and health in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review. *Lupus* 20: 1117-1125.
- Cohen S (1983) Positive events and social supports as buffers of life change stress. *Journal of applied social psychology* 13: 99-125.
- Pilowsky I, Katsikitis M (1994) A classification of illness behaviour in pain clinic patients. *Pain* 57: 91-94.
- Pilowsky I (1993) Dimensions of illness behaviour as measured by the Illness Behaviour Questionnaire: a replication study. *J Psychosom Res* 37: 53-62.
- Pilowsky I, Spence ND (1976) Pain and illness behaviour: a comparative study. *J Psychosom Res* 20: 131-134.
- Lorig K, Chastain RL, Ung E, Shoor S, Holman HR (1989) Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis Rheum* 32: 37-44.

36. Brady TJ (2011) Measures of self-efficacy: Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES), Arthritis Self-Efficacy Scale-8 Item (ASES-8), Children's Arthritis Self-Efficacy Scale (CASE), Chronic Disease Self-Efficacy Scale (CDSES), Parent's Arthritis Self-Efficacy Scale (PASE), and Rheumatoid Arthritis Self-Efficacy Scale (RASE). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11: S473-485.
37. Nicassio PM, Wallston KA, Callahan LF, Herbert M, Pincus T (1985) The measurement of helplessness in rheumatoid arthritis. The development of the arthritis helplessness index. *J Rheumatol* 12: 462-467.
38. Stein MJ, Wallston KA, Nicassio PM (1988) Factor structure of the Arthritis Helplessness Index. *J Rheumatol* 15: 427-432.
39. Alarcón GS, McGwin G Jr, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, et al. (2004) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* 51: 465-474.
40. Bertoli AM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Fernández M, Bastian HM, et al. (2006) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort (LUMINA) XXVII: factors predictive of a decline to low levels of disease activity. *Lupus* 15: 13-18.
41. Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, et al. (2010) Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naive seropositive early rheumatoid arthritis cohort: does gender matter? *J Rheumatol* 37: 2475-2485.
42. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, et al. (2009) The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 36: 508-511.
43. Castrejon Fernandez I, Martinez-Lopez JA, Ortiz Garcia AM, Carmona Ortells L, Garcia-Vicuna R, et al. (2010) [Influence of gender on treatment response in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis in the area 2 of Madrid]. *Reumatol Clin* 6: 134-140.
44. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I; BARFOT Study Group (2010) Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* 69: 230-233.
45. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, et al. (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 73: 62-68.
46. Michaud K, Wolfe F (2007) Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21: 885-906.
47. Radner H, Smolen JS, Aletaha D (2010) Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 536-541.
48. Pieringer H, Pichler M (2011) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM* 104: 13-26.
49. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 325-331.
50. Sheehy C, Murphy E, Barry M (2006) Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)* 45: 1325-1327.

**Citation:** Aurrecochea E, Ilorcadiáz J, Diezlizuain ML, Mcgwin G, Calvo-alen J (2015) Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 4: 160. doi:10.4172/2167-7921.1000160

### Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

#### Unique features:

- Increased global visibility of articles through worldwide distribution and indexing
- Showcasing recent research output in a timely and updated manner
- Special issues on the current trends of scientific research

#### Special features:

- 700 Open Access Journals
- 50,000 Editorial team
- Rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar etc.
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: [www.omicsonline.org/submission](http://www.omicsonline.org/submission)

