

NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

Jenny Carolina Amaya Amaya, MD

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)
Especialización en Epidemiología
Universidad del Rosario - CES



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FICHA TÉCNICA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Grupo de Investigación	CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Descriptores/ Palabras clave	Artritis Reumatoide, Enfermedades Cardiovasculares, Hipertensión, Accidente Cerebrovascular, Cadenas HLA-DRB1, Anticuerpos, Inflamación.
AUTORA	JENNY CAROLINA AMAYA AMAYA. MD Profesora Auxiliar de Carrera. Especialización en Epidemiología. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.
DIRECTOR	JUAN MANUEL ANAYA CABRERA Médico Reumatólogo, PhD. Profesor titular de carrera. Director del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
CO-DIRECTOR	ADRIANA ROJAS VILLARRAGA Médica Reumatóloga y Epidemióloga. Profesora Asociada de carrera. Coordinadora del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Universidad del Rosario. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Este trabajo se encuentra sometido para publicación así:

Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis

Jenny Amaya-Amaya, Juan Camilo Sarmiento-Monroy, Catalina Herrera-Díaz, Juan Sebastián Espinosa-Serna, Ruben-Dario Mantilla, Ricardo Pineda-Tamayo, Juan-Manuel Anaya, Adriana Rojas-Villarraga.

Journal: Immunologic Research

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Centro de Estudio de enfermedades autoinmunes CREA
 - Escuela de medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario)
- Riesgo de Fractura CAYRE IPS.
- Art Médica S.A.S.

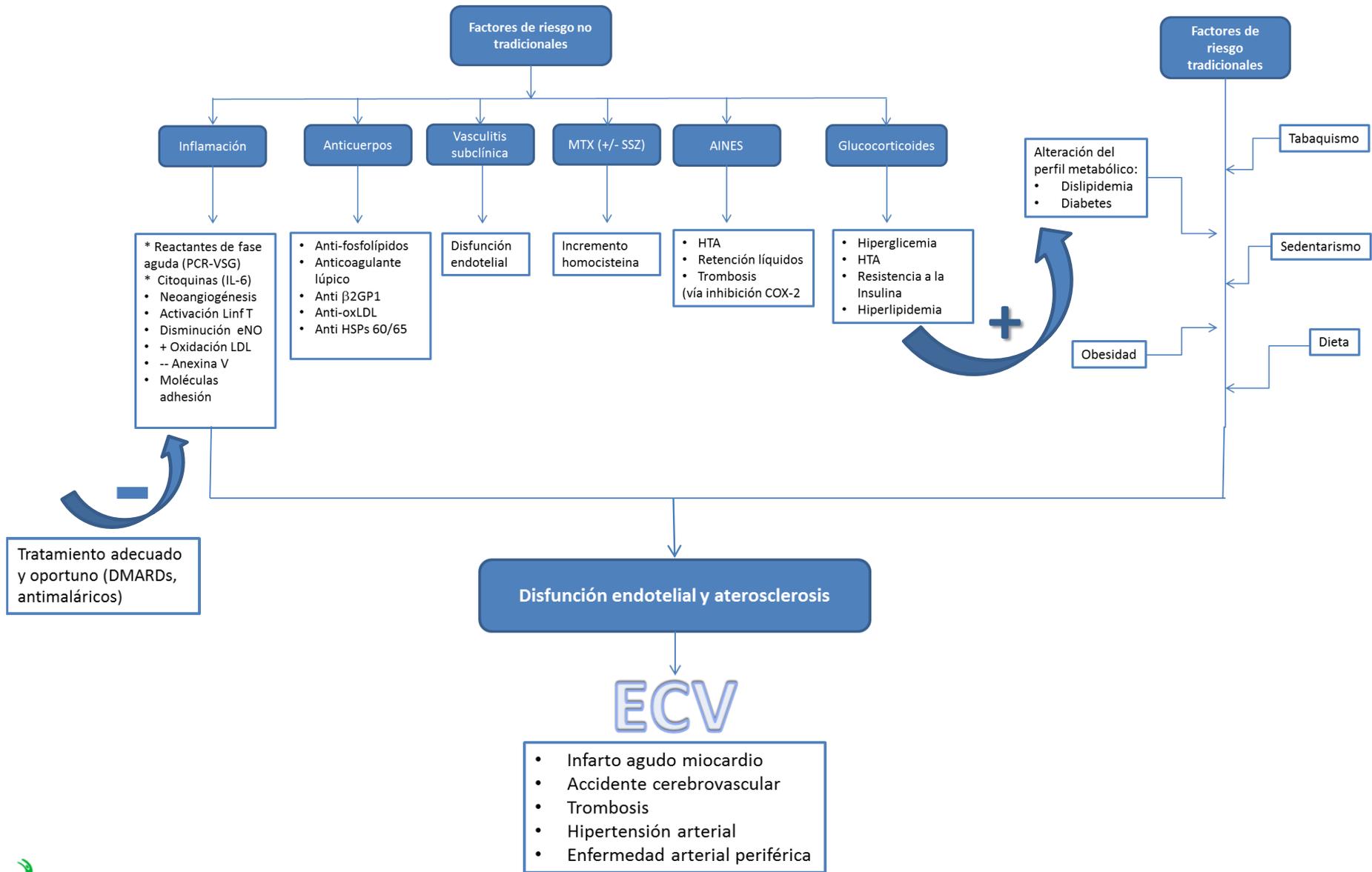
INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

GENERALIDADES

- La artritis reumatoide (AR) es la artropatía autoinmune más común en todo el mundo.
- La prevalencia global en los países varía de 0.5-1%.
- La esperanza de vida es de 3 a 10 años inferior a la de la población general.
- Manifestaciones extra-articulares (MEA)
 - Enfermedad Cardiovascular (ECV)
 - Principal causa de mortalidad en esta población.



Genéticos

- HLA-DRB1 epítoto compartido
- Polimorfismos

Patología

- Anticuerpos
- Marcadores inflamatorios
- Actividad de la enfermedad
- Duración
- Tratamiento

Otros

- Hipotiroidismo
- Factores trombogénicos
- Otros biomarcadores

PROBLEMA

- El exceso de eventos cardiovasculares observados no son 100% explicados por estos factores tradicionales.
- Centralización en los factores de riesgo clásicos o tradicionales, sin lograr una adecuada concatenación con aquellos factores no clásicos que sinérgicamente actúan para el desarrollo y severidad de ECV .
- Cardiopatía isquémica secundaria a aterosclerosis es la causa más prevalente de muerte en pacientes con AR .
 - La ECV es la responsable del 30-50% de todas las muertes.

JUSTIFICACIÓN

- Por la poca disponibilidad de tiempo para una evaluación integral de los pacientes, se necesitan estudios que den a conocer los puntos clave en el seguimiento de los mismos, optimizando así el tiempo y calidad de la consulta.
- De igual manera mejorando el abordaje integral de los pacientes con AR, se busca la reducción de las tasas de morbi-mortalidad y mejoramiento en su calidad de vida.

- La ECV es una de las principales causas de mortalidad en el mundo; la organización mundial de la salud en el continente americano atribuye que la ECV incrementará más del 60% entre el año 2000 y 2020, a menos que se tomen medidas preventivas.
- En Colombia la tasa ajustada de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio es de 235/100,000 habitantes; en Estados Unidos de 204/100,000; y en Canadá es de 136/100,000.

- La tasa de incidencia de mortalidad en Latinoamérica y el Caribe debido a CI y ACV es de 55.8/100,000 y 44.8/100,000 habitantes, respectivamente. Más discriminadamente, la tasa estimada de mortalidad por IAM es de 71.4/100,000 habitantes en Colombia y 180/100,000 habitantes en Estados Unidos.
- Los pacientes con AR presentan eventos CV, fatales y no fatales, más frecuentemente cuando son comparados con controles sanos, aun ajustando por edad y género.
 - Se ha descrito un aumentado riesgo de mortalidad que oscila entre el 30-50%, especialmente en pacientes que cursan con AR de más de 10 de evolución .
 - Sumado a lo anterior, también se encuentra que los pacientes con AR tienen una disminución de la expectativa de vida entre 3 y 18 años .

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

¿Cuales son los factores de riesgo no tradicionales para desarrollar algún subfenotipo de enfermedad cardiovascular en pacientes colombianos con artritis reumatoide?

¿Qué factores de riesgo no tradicionales, a nivel mundial, han sido asociados en la aparición de cualquier subfenotipo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide?

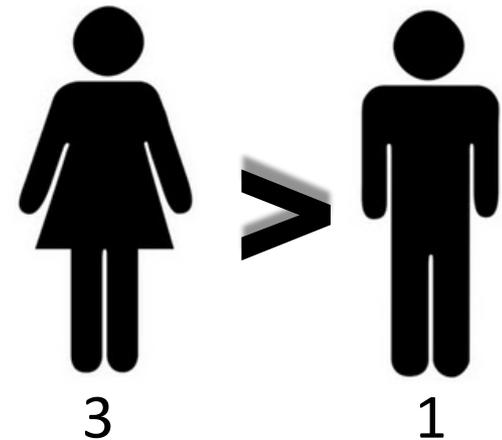
MARCO TEÓRICO

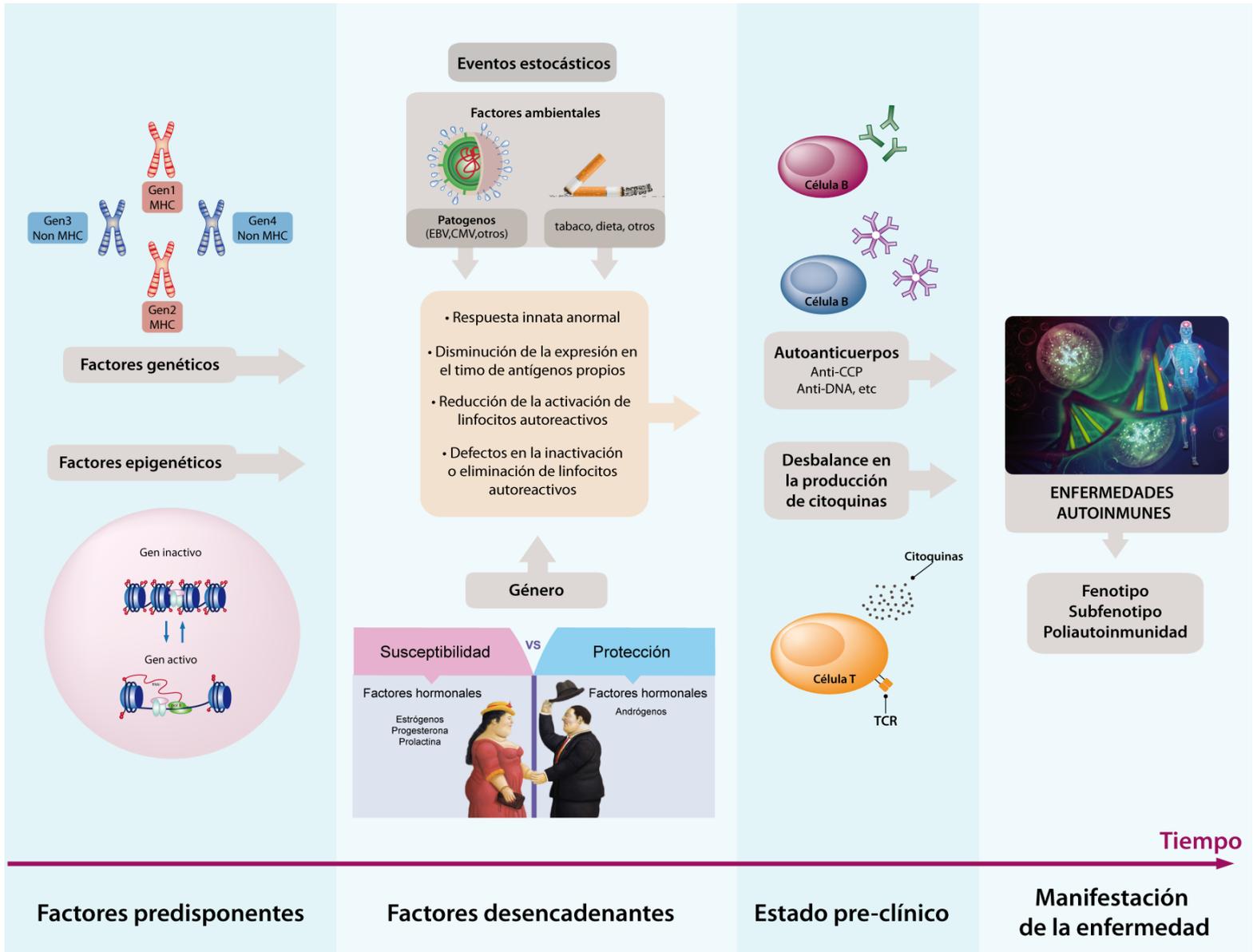


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

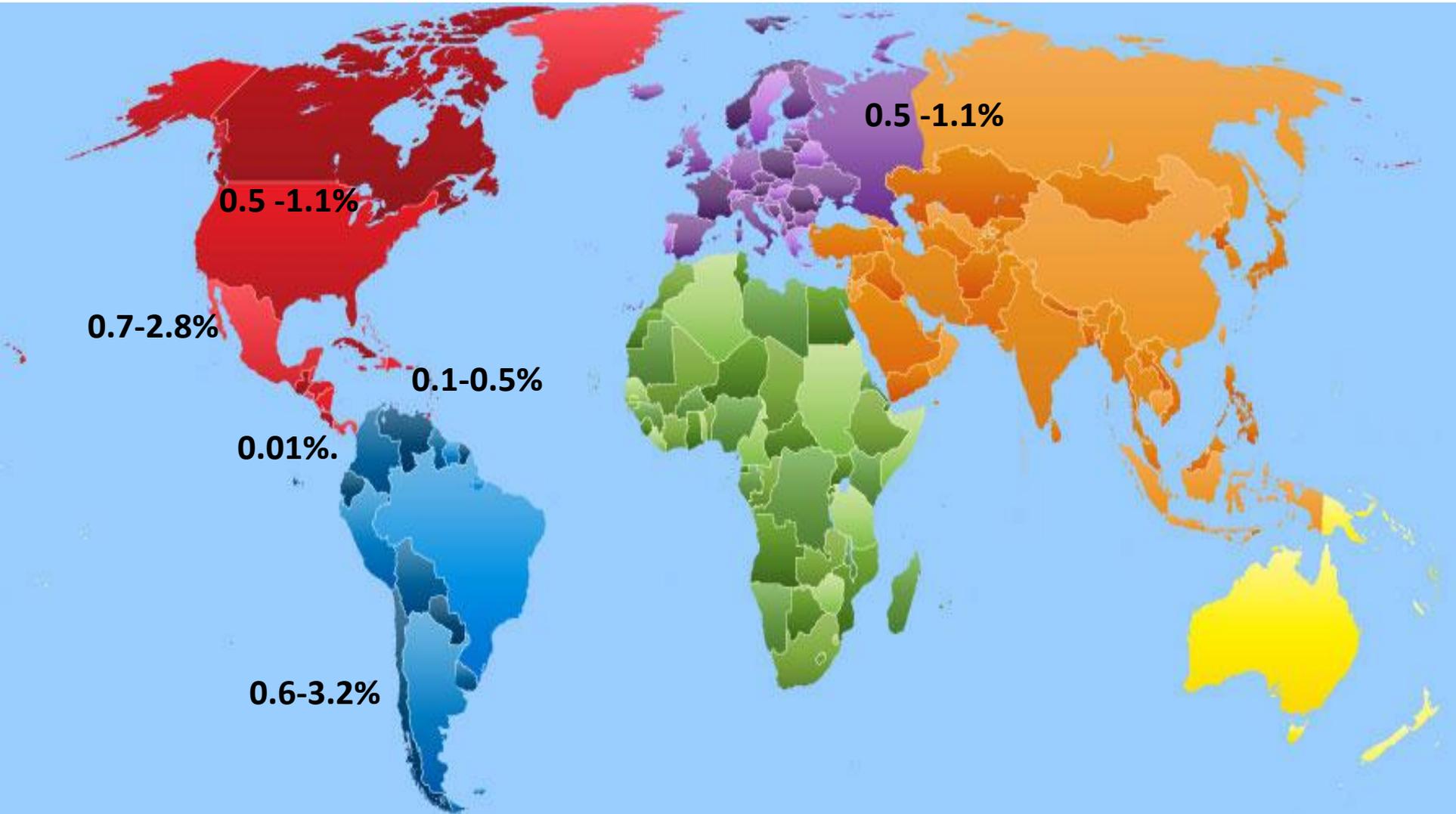


- La Artritis Reumatoide (AR) es una patología autoinmune, sistémica, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente al tejido sinovial y estructuras articulares diartrodiales, con su consecuente degeneración y daño progresivo, que impacta sobre la calidad de vida de los pacientes.
- Pico: 30-50 años





PREVALENCIA



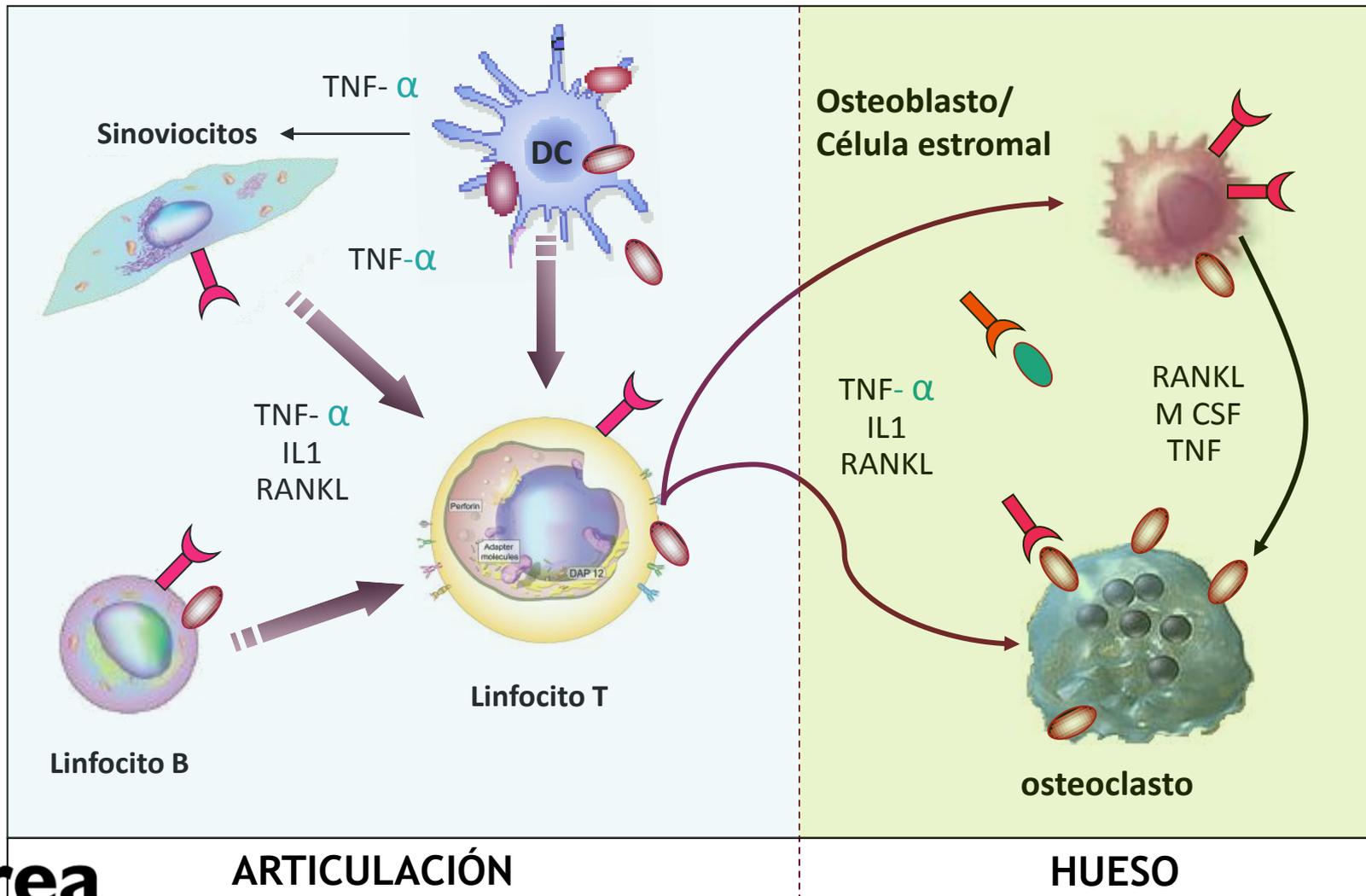
- La tasas de incidencia a nivel mundial (casos por 100 habitantes) oscilan entre el 0.01 en el sur de Europa hasta el 0.3 en Asia
- Incidencia incrementa con la edad, pero parece alcanzar una meseta alrededor de la sexta década de la vida
- La incidencia en los Estados Unidos de América, en cambio, se ha estimado entre 25 hombres por 100.000 y 54 mujeres por 100.000 personas

PREDICTORES DE SEVERIDAD

- Hombres
- Fumadores
- Nódulos Subcutáneos (2años)
- Severo daño articular
- Altos niveles de marcadores inflamatorios
- FR + // ANAS + // Anti-CCP ++
- Homocigotos para HLA-DRB1*04



MICROAMBIENTE INFLAMATORIO : DESTRUCCIÓN ÓSEA

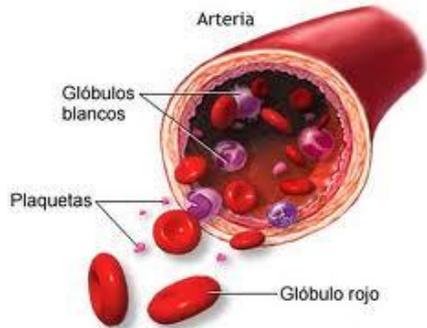


EROSIONES

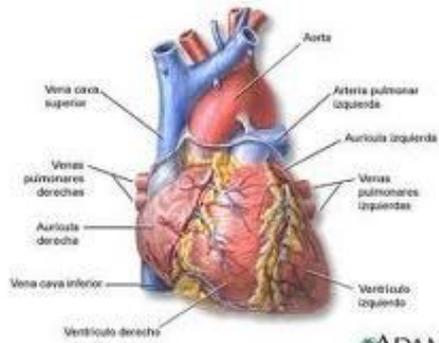
- 2 años el 75-90% de los pacientes presentan daño estructural óseo (resorción) en las áreas con mayor inflamación.
- > Manos y pies.



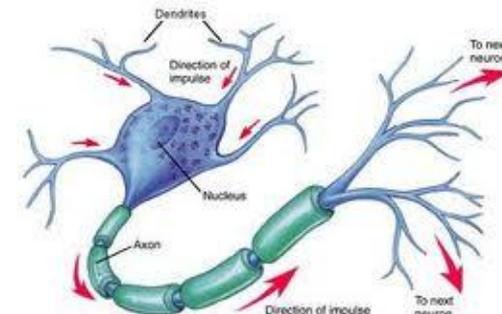
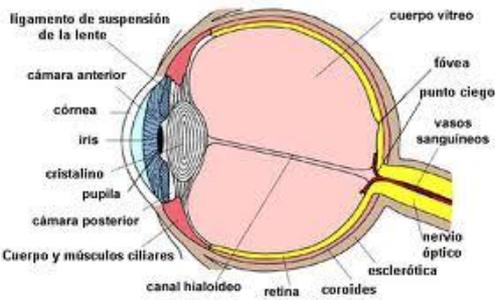
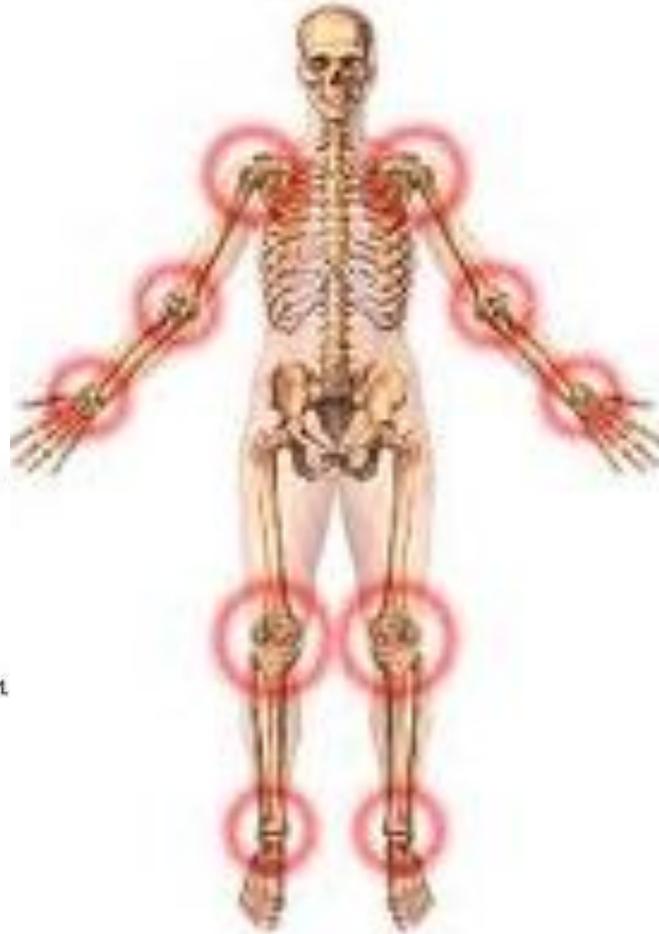
MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES



ADAM



ADAM





Pronóstico
Costo Social

**Calidad
de Vida**

Discapacidad
Física

Inflamación

Lesión Radiográfica
Deformidad

Procesos Relacionados o no
Directamente con la Inflamación Clínica

EPIDEMIOLOGÍA ECV

- Enfermedad cardiovascular (CVD) principal causa mortalidad en el mundo
- Tasa ajustada mortalidad:
 - *Colombia 235/100000 habitantes*
 - *Estados Unidos 204/100000 habitantes*
- Infarto Agudo de Miocardio
 - *Colombia 71,4/100000*
 - *Estados Unidos 180/100000*

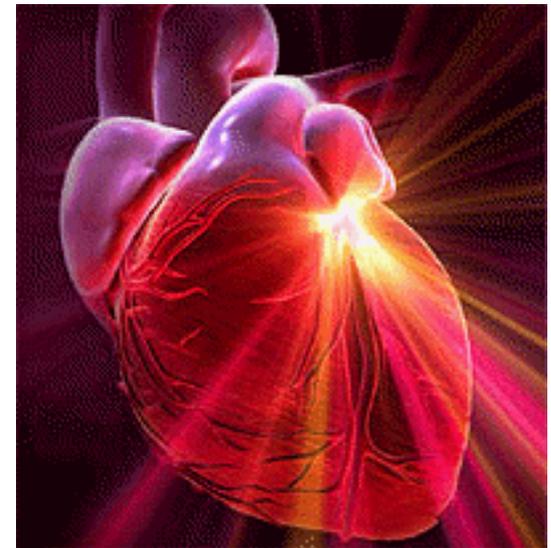


TABLE 2: Cardiovascular disease mortality in the Americas*.

Region	Annual deaths average (thousands) ^a	Mortality rate from IHD ^{a, b}	Mortality rate from cerebrovascular disease ^a
		Total	Total
<i>Americas</i>	6,447.2	87.4	45.1
<i>North America</i>	2,885	136	45
Canada	262.8	109	41.4
United States of America	2,621.7	139	45.4
<i>Latin America and the Caribbean</i>	3,562.2	55.8	44.8
<i>Latin America</i>	3,510.8	56	44.9
Mexico	549.4	54.1	27.5
Central American Isthmus	226.1	41.9	24.4
Belize	1.2	30.9	25.7
Costa Rica	20.4	48.4	21.3
El Salvador	41	56	22.4
Guatemala	80.5	25.5	16.4
Honduras	37.5	N/A	N/A
Nicaragua	27.5	54.2	32.8
Panama	18.1	57.2	51.5
<i>Latin Caribbean</i>	270.5	N/A	N/A
Cuba	83.9	140	80.6
Dominican Republic	60.1	N/A	N/A
French Guiana	0.9	N/A	N/A
Haiti	90	N/A	N/A
Puerto Rico	29.1	101	40.1
<i>Andean Area</i>	722.5	58.7	35.7
Bolivia	72.9	N/A	N/A
Colombia	260.6	74.1	38.7
Ecuador	74.5	25.6	34.1
Peru	161.4	27.8	26.6
Venezuela	153.1	81.4	41
Brazil	1,261.1	60.4	62.2
<i>Southern Cone</i>	481.3	49.1	51.2
Argentina	315.6	46.8	48.2
Chile	98.2	47.1	46.8
Paraguay	36.1	50.3	55.5
Uruguay	31.3	85.4	103
<i>Non-Latin Caribbean</i>	51.3	63.4	63.8
Guyana	4.4	80.9	70.3
Suriname	3.8	47	72

Sarmiento-Monroy JC,
Amaya-Amaya J, Espinosa-
Serna JS, Herrera-Diaz C,
Anaya JM, Rojas-Villarraga A.
Arthritis. In Press

EPIDEMIOLOGÍA ECV EN AR

- Total de las muertes de pacientes con AR
 - 30-50% = ECV
 - 70% = > 10 años de evolución
- Disminución expectativa vida 5-10 años
- Dos veces > Población general

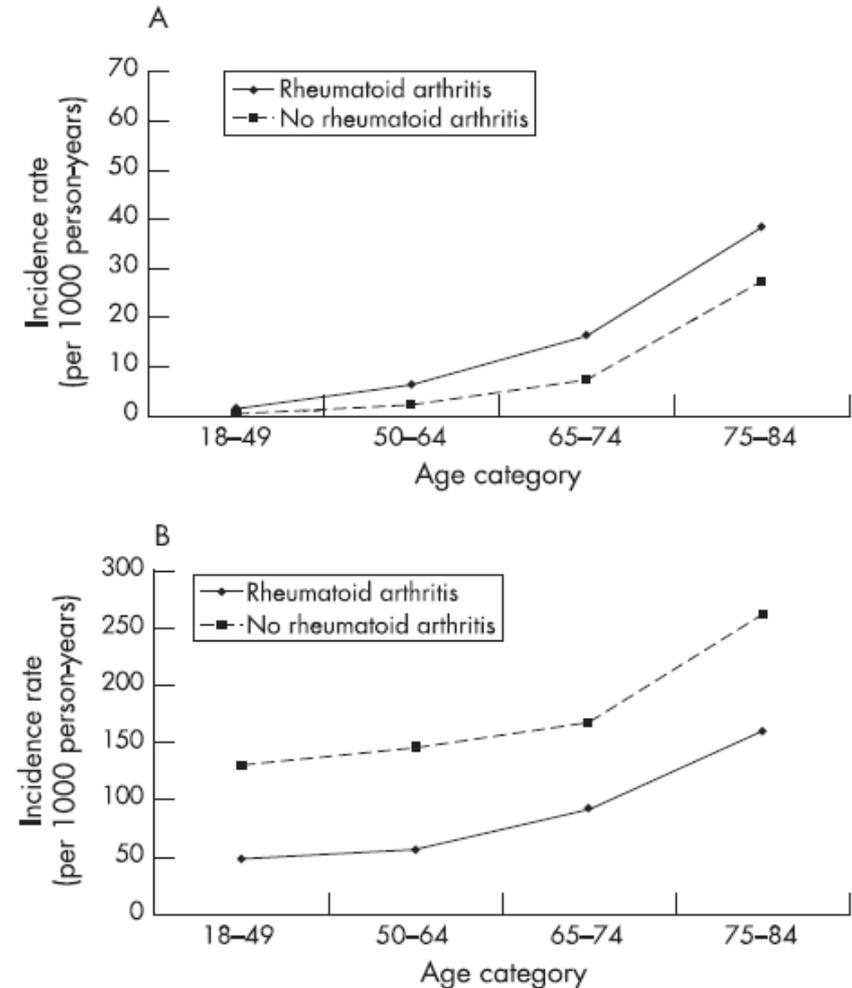


Figure 2 Incidence rates of cardiovascular events among subjects (A) with no prior event; (B) with prior event.

Table 2 Cardiovascular event among subjects with and without rheumatoid arthritis, by age and sex

	RA				No RA				Rate difference (95% CI)	Rate ratio (95% CI)
	n	Events	Person-years	Rate	n	Events	Person-years	Rate		
Women										
All ages	18057	637	51055	12.4	180580	3948	510954	7.7	4.8 (3.9 to 5.6)	1.6 (1.5 to 1.7)
18-49	5012	19	14796	1.3	50189	50	150208	0.3	1.0 (0.5 to 1.4)	3.9 (2.5 to 6.0)
50-64	5756	94	16709	5.6	57269	348	165025	2.1	3.5 (2.5 to 4.5)	2.7 (2.2 to 3.2)
65-74	3854	166	10965	15.1	38845	861	111195	7.7	7.4 (5.4 to 9.4)	2.0 (1.7 to 2.2)
75+	3435	358	8584	41.7	34277	2689	84525	31.8	9.8 (6.1 to 13.7)	1.3 (1.2 to 1.4)
Men										
All ages	7328	405	19557	20.1	73296	2480	195105	12.7	8.0 (6.3 to 9.7)	1.6 (1.5 to 1.8)
18-49	1861	16	5193	3.1	18565	59	51665	1.1	1.9 (0.6 to 3.3)	2.7 (1.7 to 4.3)
50-64	2422	81	6763	12.0	23348	436	67622	6.4	5.5 (3.3 to 7.8)	1.9 (1.5 to 2.3)
65-74	1810	143	4770	30.0	18145	756	48061	15.7	14.2 (9.0 to 18.5)	1.9 (1.7 to 2.2)
75+	1235	165	2830	58.3	12338	1,229	27757	44.3	14.0 (6.3 to 21.8)	1.3 (1.1 to 1.5)

MI, myocardial infarction; RA, rheumatoid arthritis.

The rate is events per 1000 person years. The rate difference is the absolute difference (excess) in events per 1000 person-years between patients with RA and those without RA. The composite outcome refers to MI, stroke or cardiovascular death.

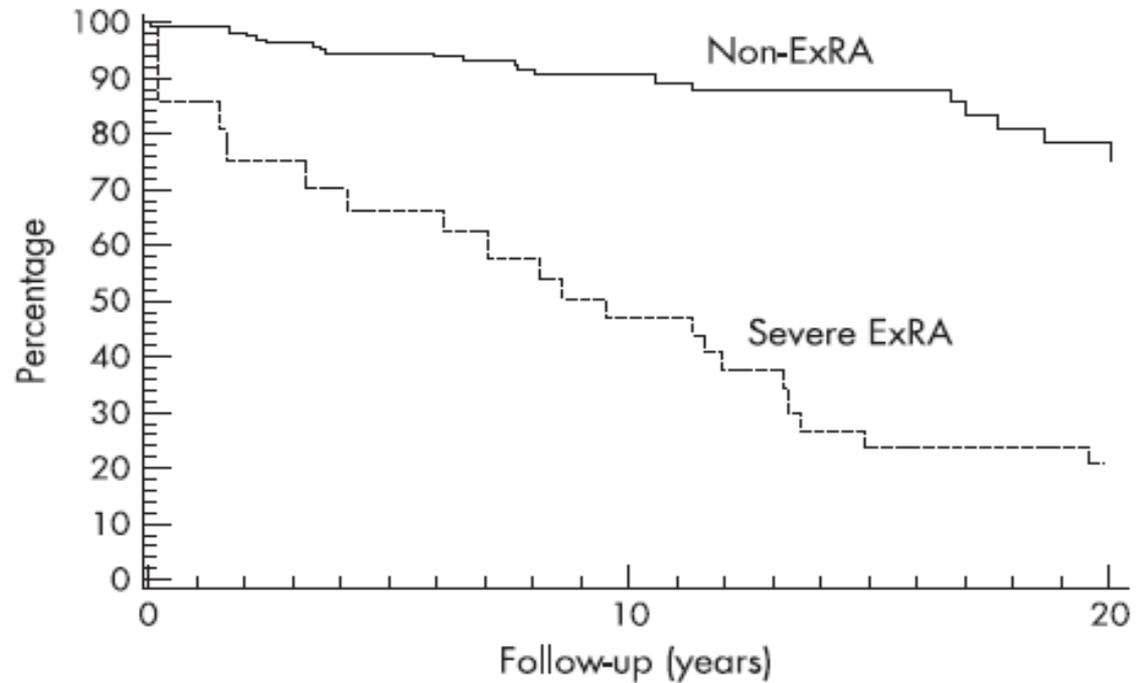
Table 3 Any cardiovascular event among patients with rheumatoid arthritis, by age and prior cardiovascular event

	RA				No RA				Rate difference (95% CI)	Rate ratio (95% CI)
	n	Events	Person-years	Rate	n	Events	Person-years	Rate		
No prior CV event										
All ages	24413	828	68525	12.1	248213	4700	697455	6.7	5.4 (4.6 to 6.1)	1.8 (1.7 to 1.9)
18-49	6824	29	19866	1.5	68596	68	201558	0.3	1.1 (0.7 to 1.6)	4.3 (3.0 to 6.2)
50-64	7962	144	22921	6.2	79727	510	230778	2.2	4.1 (3.2 to 4.9)	2.8 (2.4 to 3.3)
65-74	5339	243	15017	16.2	55579	1139	156410	7.3	8.9 (7.2 to 10.0)	2.2 (2.0 to 2.5)
75+	4282	412	10722	38.4	44,311	2,983	108710	27.4	11.0 (7.8 to 14.2)	1.4 (1.3 to 1.5)
Any prior cardiovascular event										
All ages	972	214	2087	102.5	4763	1728	8604	200.8	-98.3 (-112.3 to -84.3)	0.5 (0.5 to 0.6)
18-49	49	6	124	48.5	158	41	315	130.3	-81.8 (-128.4 to -35.1)	0.4 (0.2 to 0.8)
50-64	216	31	552	56.2	890	274	1871	146.5	-90.3 (-112.4 to -68.2)	0.4 (0.3 to 0.5)
65-74	325	66	719	91.8	1,411	478	2847	167.9	-76.1 (-98.6 to -53.6)	0.5 (0.4 to 0.7)
75+	382	111	692	160.4	2304	935	3572	261.8	-101.4 (-130.1 to -72.6)	0.6 (0.5 to 0.7)

MI, myocardial infarction; RA, rheumatoid arthritis.

The rate is events per 1,000 person years. The rate difference is the absolute difference in events per 1000 person years between patients with RA and those without RA. The composite outcome refers to myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death. Prior cardiovascular event refers to a diagnosis code for a myocardial infarction or stroke during the 24 months before start of follow-up.

Manifestaciones Extra-articulares



Porcentaje de sobrevida libre de enfermedad cardiovascular relacionado con la presencia de manifestaciones extra-articulares.

- Estudio QUEST-RA
 - Prevalencia de Eventos Cardiovasculares
 - 3.2% para el infarto de miocardio
 - 1.9% para el accidente cerebrovascular
 - 9.3% para cualquier evento CV.
- Con antecedente, tiene 2x de riesgo de volverlo a presentar que la población general.



MORTALIDAD

TABLE 1 Deaths Attributed to Cardiovascular (CV) Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis

Study (No. of Patients)	Total Deaths (n)	Deaths of CV Disease (n)	Standardized Mortality Ratio
Prior et al. ³⁰ (409)	199		
Ischemic heart disease		40	2.14
Cerebrovascular disease		15	1.79
Other CV disease		23	3.85
Mutru et al. ²⁶ (1,000)	356		
Ischemic heart disease		90	1.13
Heart failure		21	5.25
Cerebrovascular disease		29	1.16
Other CV disease		26	2.60
Wolfe et al. ²⁰ (3,501)	922		
Cerebrovascular disease		62	2.45
Other CV disease		364	2.24
Myllykangas-Luosujärvi et al. ²¹	1,186		
Ischemic heart disease		319	1.51
Other CV disease		274	1.14
Wällberg-Jonsson et al. ²⁸ (606)	265		
Ischemic heart disease		80	1.54
Cerebrovascular disease		21	1.1
Total CV diseases		140	1.46

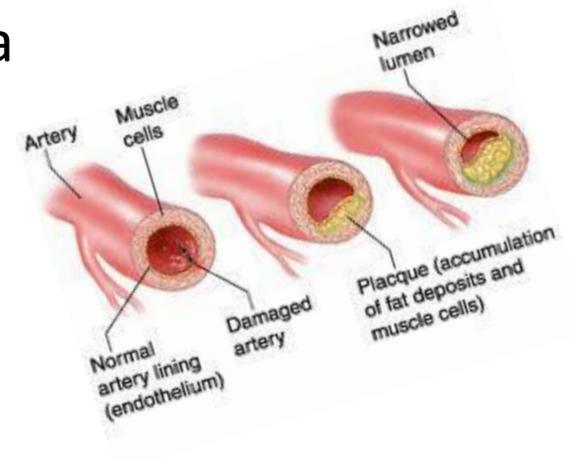
TABLE 2 Age- and Sex-Adjusted Rate Ratios for Cardiovascular Events in a Population of Rheumatoid Arthritis Patients Compared with Osteoarthritis Patients and Nonarthritic Control Subjects

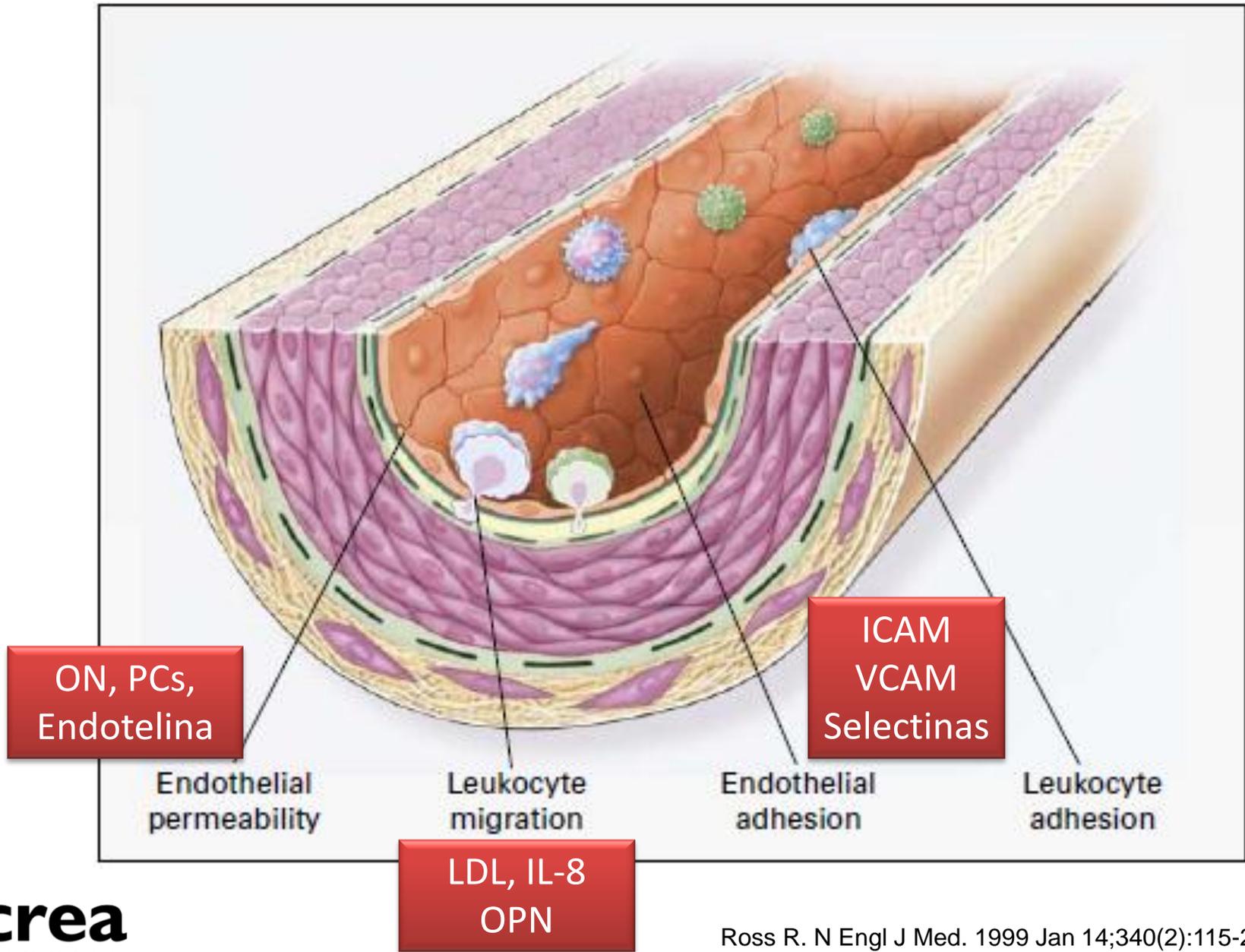
Event	Rate Ratios (95% CI)	
	Versus No Arthritis	Versus Osteoarthritis
All-cause mortality	1.60 (1.55–1.63)	1.72 (1.67–1.78)
MI	1.55 (1.46–1.65)	1.32 (1.24–1.41)
Sudden death	1.30 (1.07–1.58)	1.33 (1.09–1.63)
Stroke	1.37 (1.29–1.45)	1.26 (1.18–1.34)
Cardiovascular death (fatal MI, sudden death, fatal stroke)	1.45 (1.35–1.57)	1.41 (1.24–1.61)
All thromboembolic events	1.47 (1.41–1.54)	1.31 (1.25–1.39)

CI = confidence interval; MI = myocardial infarction.
Adapted from *Arthritis Rheum.*³²

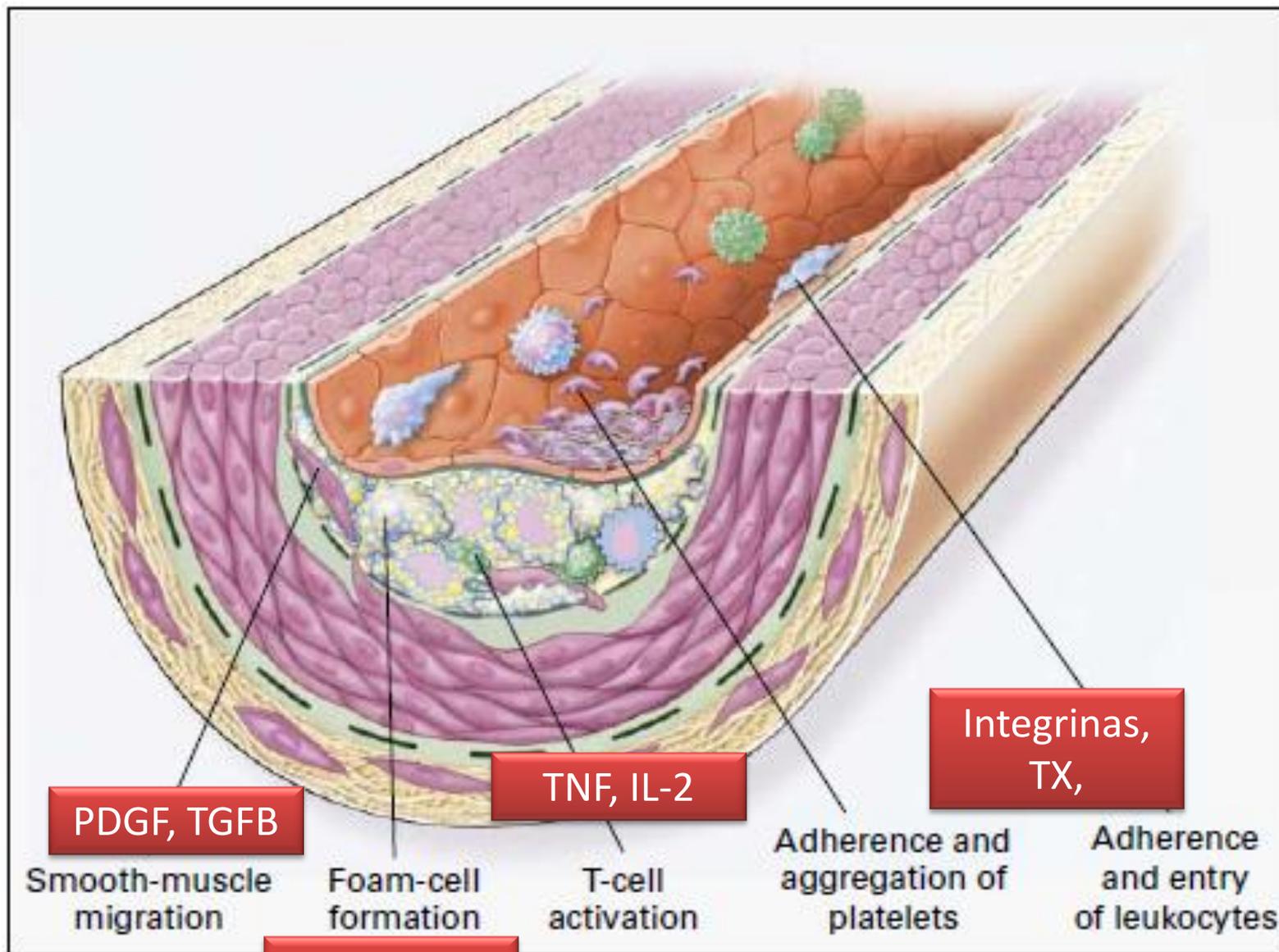
ATEROSCLEROSIS

- Enfermedad multifactorial mediada inmunológicamente
- Inflamación crónica
- Alteraciones del perfil lipídico
- Disfunción endotelial
 - Auto-Anticuerpos.
- El sistema inmunológico activado:
 - Infiltración de la capa íntima: Monocitos, Mqs, Células T
 - Producción citoquinas (TNF- α ; IFN- γ)

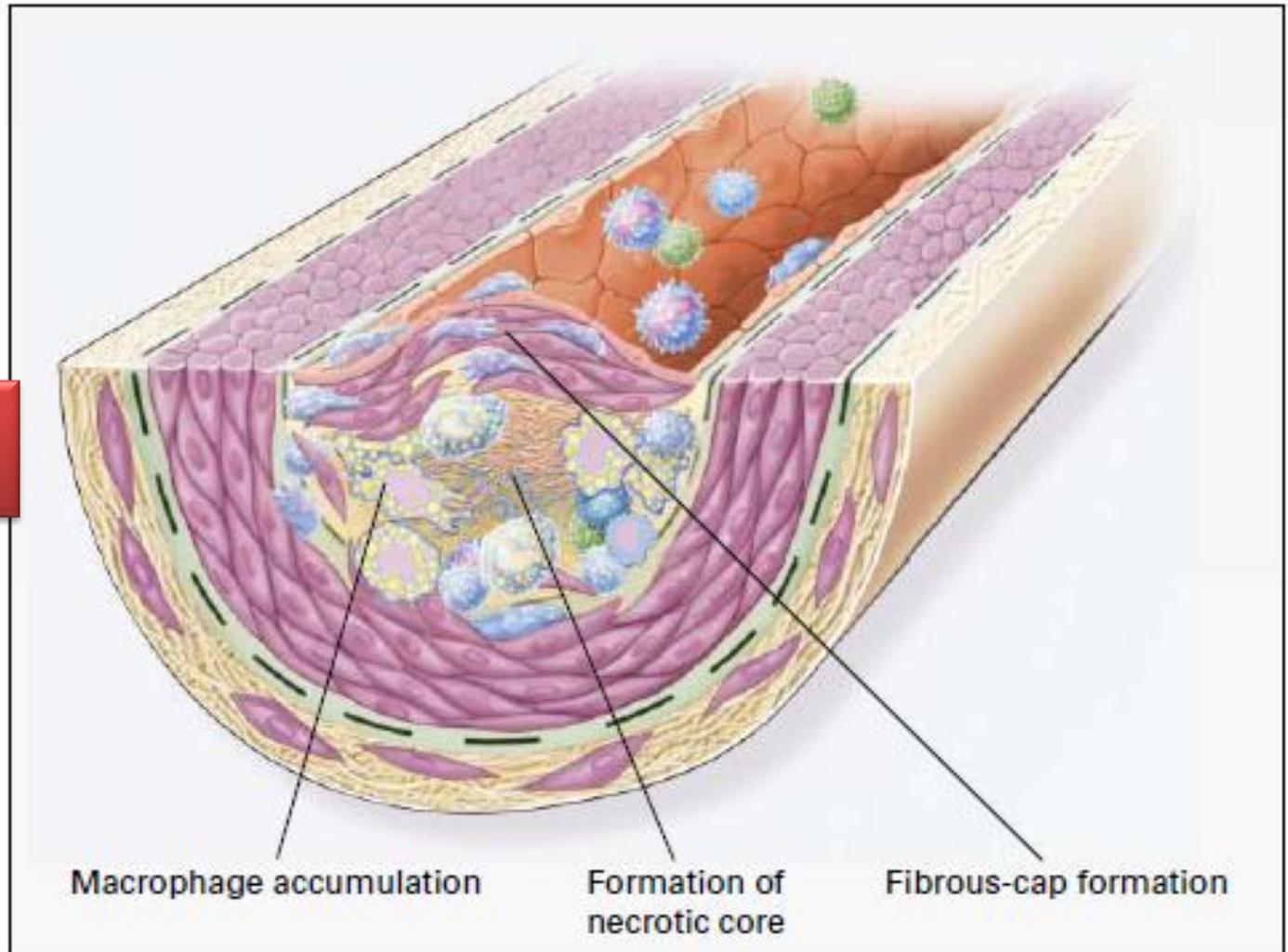


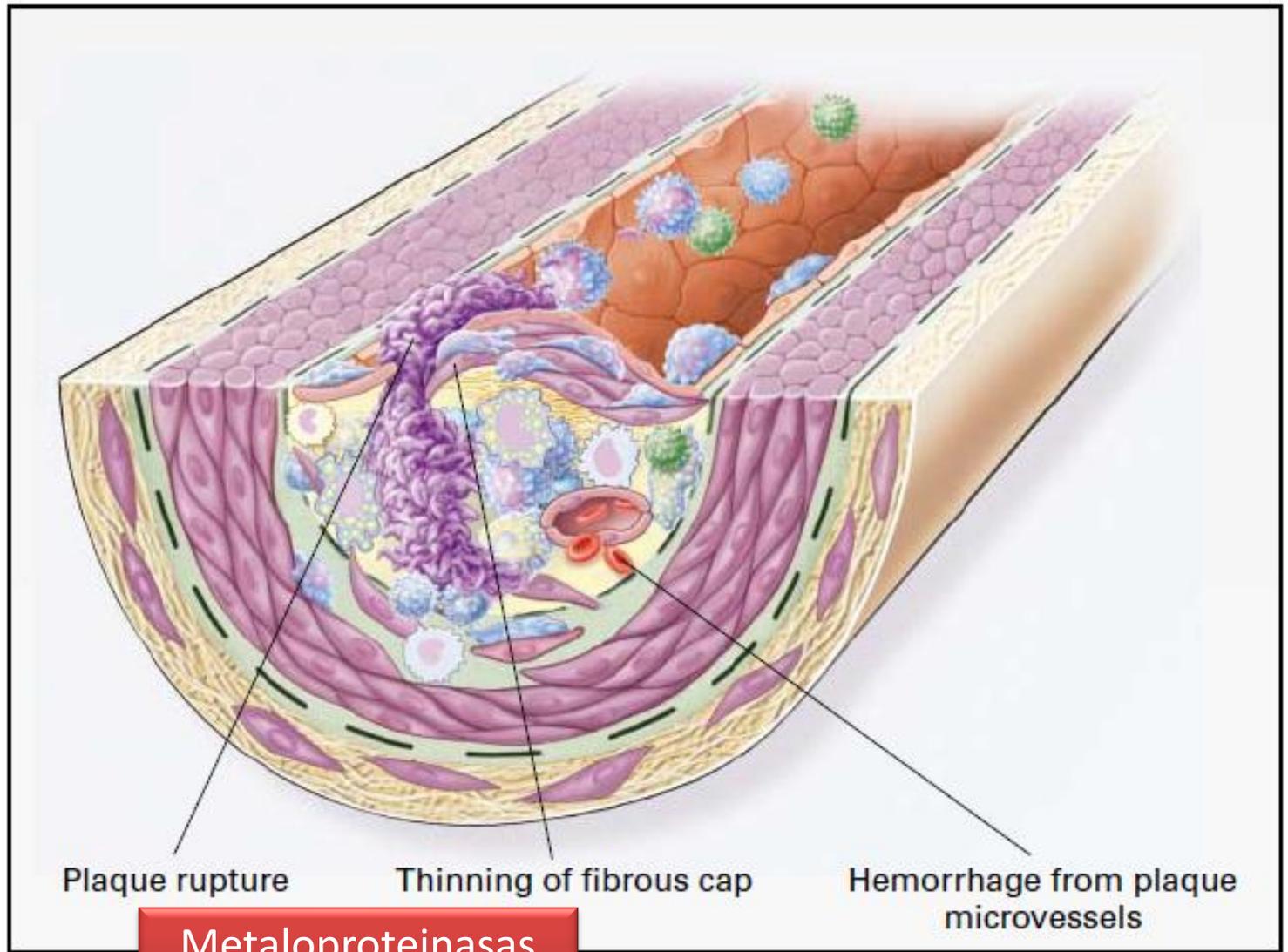


- Moléculas de adhesión celular son inducidas por mediadores pro-inflamatorios como el TNF- α , IL-1, PCR y la interacción CD40/CD40L
 - TNF- α es encontrado elevado en los pacientes con AR y ECV
 - IL-6 se correlaciona con las calcificaciones mayores de la arteria coronaria.

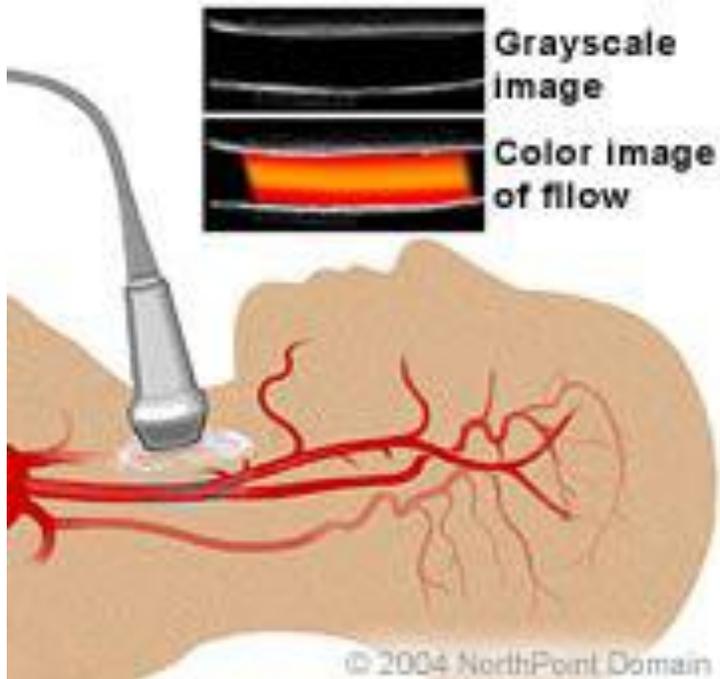


PDFG, TGFB, IL-1,
TNF, OPN, ox-LDL





Metaloproteinasas
de los Mqs.



- Engrosamiento medio intimal (EIM)
- <0.60 mm : Sin arteriosclerosis
- <0.9 Sin daño
- Entre 0.91 y 1.29: Severa arteriosclerosis subclinica.
- >1.30 : Presencia de placa.
- Correlación de engrosamiento con IL-6 y TNF
- Mayor compromiso en pacientes con AR
- Correlación con marcadores sistémicos y erosiones (Rx Manos)

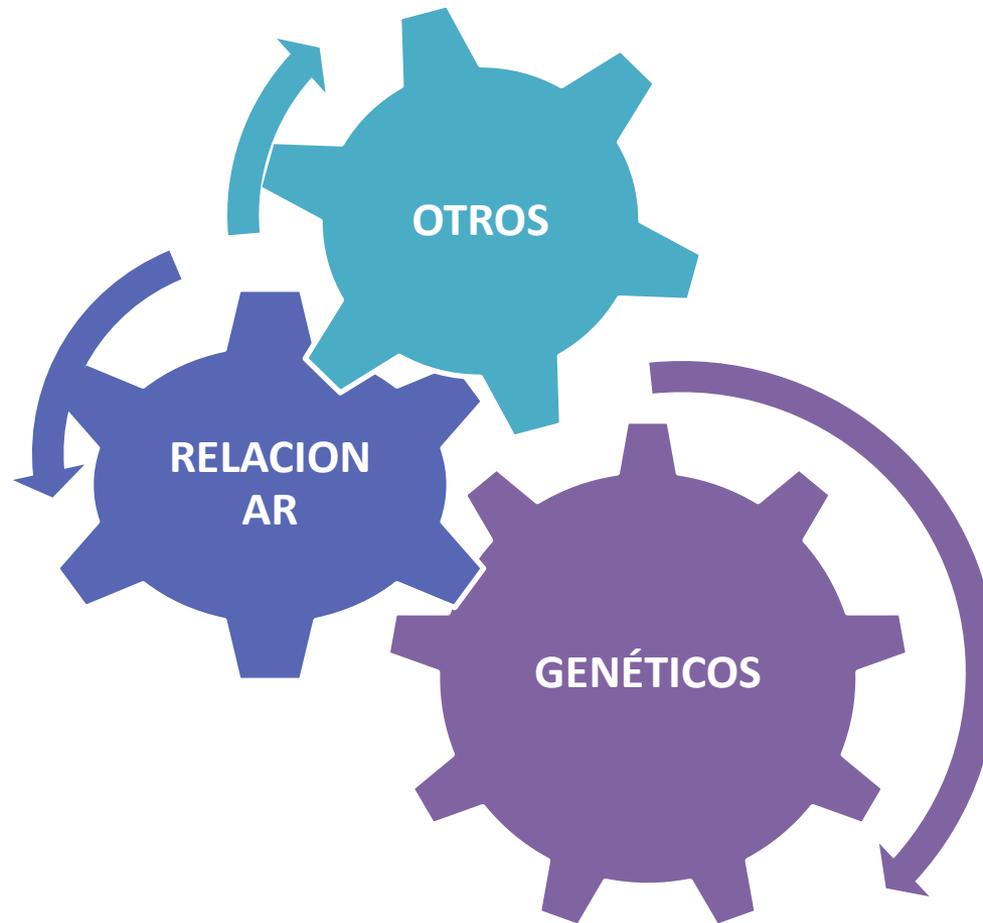
		Aterosclerosis	AR
Activación Mqs	TNF- α	+	+
	Metaloproteinasa	+ (AI)	+
	IL-6	+	+
Activación de mastocitos		+	+
Activación células T	IL-2 Rec Soluble	+ (AI)	+
	CD3+	+ (AI)	+
	CD4+ CD28-	+ (AI)	+
	CD4+ IFN- γ +	+ (AI)	+
	Balance Th1/Th2	+ (AI)	+
Activación células B	Autoanticuerpos (ox-LDL, HSP)	+	\pm
	Factor Reumatoide	-----	+
	PCR	+ (AI)	++
	Moléculas de adhesión celular	+	+
	Endotelina	+	+
	Neoangiogénesis	+	+

AR: Artritis reumatoide; AI: Angina inestable; Mqs: Macrófagos; TNF: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; IL-2: Interleucina 2; IFN- γ : Interferón gamma; LDL-ox: Lipoproteína de baja densidad oxidada; HSP: Proteínas de choque térmico; PCR: Proteína C reactiva.

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

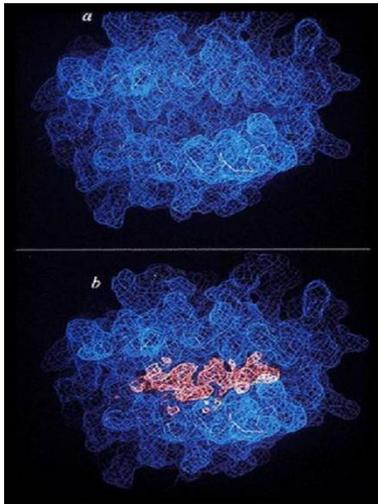
Factor de Riesgo	Observación
HTA	Correlación moléculas inflamatorias
Obesidad	Junto con elevado puntaje en Framingham score, asociación con > EIM.
DM2	Resistencia a la insulina
Dislipidemia	Aumento LDL y TAG, disminución HDL.
IMC anormal	> liberación de anti-LDL-ox
Historia familiar	Genética
Edad	> 51 años
Género masculino	Asociado a tabaquismo
Tabaquismo	Favores aparición de anti-CCP, > MEA
Homocisteína	Elevación de la mano con inflamación y uso de MTX. Disminución de ON.

FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES



1. Genéticos

- HLA-Epítotope compartido
 - HLA-DRB1*0404
 - > Disfunción endotelial
 - Predictor de riesgo CV
 - > Nivel de inflamación
 - Muerte prematura



- No HLA
 - Genes apolipoproteínas
 - Hemostasis (genes de factor V Leiden, protrombina, trombomodulina),
 - Fx. plaquetario (genes glicoproteínas plaquetarias).
 - Metabolismo de la homocisteína (gen de metilen-tetrahidrofolato reductasa
 - Enzima glutatión S-transferasa M1
 - TNF- α (rs1800629)
 - Interleucina 1 beta (*IL-1 β*)
 - **Receptor antagonista de interleucina 1**

2. Relacionados AR.

Factor de Riesgo	Observación
PCR	> Procesos isquémicos, marcador inflamatorio, inhibe la eNOS, Induce la producción endotelial de proteína. quimiotáctica de monocitos, incrementa moléculas de adhesión celular, IL-6 y endotelina.
Duración de AR	Correlación con niveles de PCR, > mortalidad.
TNF- α	> Disfunción endotelial, bloquea eNOS, modula la producción de PCR, > activación de metaloproteinasas, ruptura de placa aterosclerótica, hiperTAG, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.
Anti-CCP	Relación tabaquismo, > severidad y compromiso sistémico, > inflamación y disfunción endotelial.

Factor de Riesgo	Observación
FR	> Disfunción endotelial y marcadores inflamatorios.
Autoanticuerpos	anti-B2GPI, anti-HSPs 60/65, anti-LDL-ox, malonil-dialdehido LDL modificada y aCL = > severidad y activación inmunológica con > inflamación
MEA	> severidad y actividad de la enfermedad, daño endotelial, y por consiguiente, con el riesgo de desarrollar aterosclerosis, > duración de la enfermedad y alta actividad de la enfermedad
Poliautoinmunidad	Manifestación más severa, de más compromiso sistémico y mayor grado de inflamación.
Medicamentos	Esteroides: Efecto paradójico. Medicamentos biológicos.

3. Otros

- Incremento de los marcadores de disfunción endotelial:
 - Moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y moléculas de adhesión endotelial leucocitaria (ELAM-1)
 - Éste hallazgo se ha correlacionado con el grado de actividad de la enfermedad, los mayores niveles circulantes de PCR y la presencia de EIM
 - Otros marcadores de lesión celular endotelial como la trombomodulina y la E-selectina,

- El incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica
 - AR activa
 - Altos marcadores inflamatorios
- Menores niveles de vitaminas anti-oxidantes (vitamina A)
- Correlación positiva entre la afinidad de la LDL por los glicosaminoglicanos y la oxidación de la misma.
- Elevación de factores trombogénicos:
 - Fibrinógeno
 - Factor de von Williebrand

Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, et al. Scand J Rheumatol. 2006;35(2):112–6.

Kim S-H, Lee C-K, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, et al. Rheumatol Inter. 2004 Jul;24(4):230–3.

TRATAMIENTO

- El impacto del tratamiento en la actividad de la enfermedad puede disminuir el riesgo y mortalidad de ECV.
- Mejoría en el perfil de sensibilidad a la insulina y disminución de los marcadores inflamatorios, cuando reciben terapia con FARMES concomitantes a las medidas dietéticas.
- Anti TNF- α
 - Control y disminución de los niveles de PCR e IL-6, incremento de los niveles de HDL, mejor control de la actividad de la enfermedad, disminución de la resistencia a la insulina y disminución de la disfunción endotelial

- Estatinas

- Disminuye la disfunción endotelial y a la vez los niveles de PCR y TNF- α
- Actividad directa anti-inflamatoria y anti trombótica
- Estabilizadora de la placa
- Efecto hipolipemiante

- Antimaláricos

- Mejoran actividad de la enfermedad
- Mejoran parámetros inflamatorios
- Mejoran metabolismo de lípidos
- Mejoran metabolismo de carbohidratos.

PROPÓSITO



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- Caracterizar a una población colombiana con AR, en términos de parámetros:
 - Socio-demográficos
 - Clínicos
 - Paraclínicos
 - Epidemiológicos
 - Imagenológicos
 - Calidad de vida, para
- Se desea que en la práctica clínica haya un mejor direccionamiento y acompañamiento por parte del personal de salud, en cuanto a la evaluación objetiva y consejería acerca de la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Identificar, cuáles de ellos actúan como factores de riesgo no tradicionales para el desarrollo de ECV

- Enunciar puntos clínicos y paraclínicos claves, que se deben tener en cuenta en la evaluación y seguimiento de los pacientes con AR, en la práctica clínica diaria, en aras de mejorar el pronóstico, disminuir las comorbilidades dadas por la ECV y por consiguiente reducir algunos costos provenientes de estas complicaciones.



OBJETIVOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

OBJETIVOS GENERALES

- Analizar los factores de riesgo no tradicionales para el desarrollo de algún subfenotipo de enfermedad cardiovascular, presentes en pacientes colombianos con artritis reumatoide.
- Describir los factores de riesgo no tradicionales que han sido estudiados en la literatura mundial y que se encuentran significativamente asociados al desarrollo de alguno de los subfenotipos de ECV descritos en los pacientes con AR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el comportamiento de la AR, teniendo en cuenta parámetros socio-demográficos, clínicos, paraclínicos e imagenológicos, en una serie de 800 pacientes colombianos.
- Estimar la prevalencia de ECV en pacientes colombianos con AR.
- Discriminar los diferentes subfenotipos de ECV que se presentan en pacientes colombianos con AR.

- Determinar cuáles factores de riesgo no tradicionales se encuentran asociados a la presencia de ECV en nuestra población con AR.
- Indicar los procesos fisiopatológicos que se producen ante la presencia de los factores de riesgo no tradicionales, para exacerbar la presencia de ECV en estos pacientes.
- Advertir al personal de salud y a legisladores, sobre la presencia de ECV en pacientes con AR, como una problemática de Salud Pública.

- Organizar la evidencia científica reportada hasta la fecha, acerca de los factores de riesgo no clásicos para el desarrollo de ECV en pacientes con AR, mediante la realización de la revisión sistemática de la literatura (RSL).
- Comparar los hallazgos de nuestra población con los datos de la literatura mundial, para realizar mejores direccionamientos en el manejo de los pacientes con AR, con mayor susceptibilidad o con franco desarrollo de ECV.

METODOLOGÍA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

DISEÑO

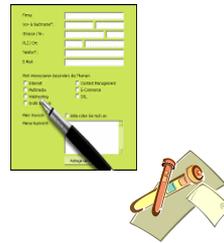
- Estudio descriptivo de tipo corte transversal, respaldado en una RSL.

POBLACIÓN, RECOLECCIÓN, RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION Y RSL

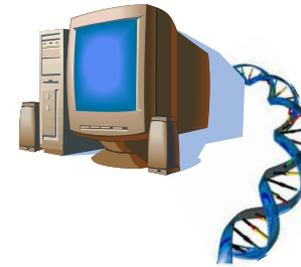
- Un total de 800 pacientes colombianos consecutivos con AR.
- Los sujetos fueron atendidos en el Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes (CREA) en Medellín y Bogotá, Colombia.



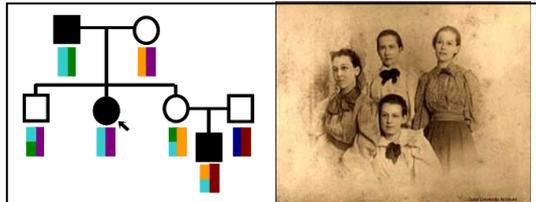
800 Pacientes
Entrevista y examen físico
ACR 1987



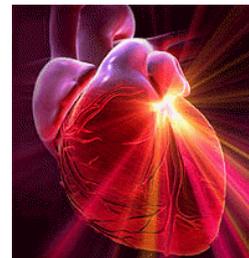
- **Datos clínicos**
- **Datos laboratorio**
- **Cuestionarios**



- **Base de datos**
- **Muestra de Sangre**

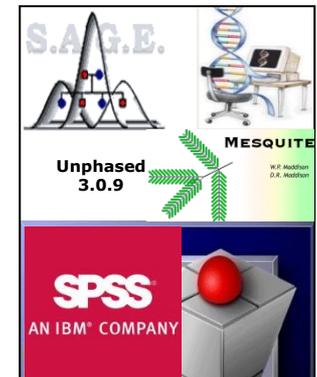


Evaluación de familias



Enfermedad Cardiovascular

Hipertensión, Enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad carotidea, trombosis.



**Análisis estadístico
y de familias**

TAMAÑO MUESTRA

- Muestreo no probabilístico por conveniencia y se calculó el tamaño de la muestra mediante el programa Epi Info[®] versión 7 en español, con los siguientes parámetros:
 - *Nivel de confianza a dos colas: 95%.*
 - *Poder: 80%.*
 - *Prevalencia estimada de ECV en pacientes con AR: 35%.*
 - *Odds Ratio estimado de los factores de riesgo no tradicionales: 4.*
- Obteniendo como tamaño de muestra mínimo de 80 pacientes.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

- Revisión de la literatura general sobre los factores de riesgo de ECV en pacientes
 - PubMed.
 - RSL
 - PubMed
 - Scopus
 - ScIELO
 - Biblioteca Virtual de la Salud (BVS)
 - LILACS.
 - IBECs.
- Se incluyeron artículos publicados entre Enero de 1953 y Junio de 2012.
 - 2 Revisores independientes
 - Límite: Humano
 - Guías PRISMA

- **Términos MeSH**

- "Arthritis, Rheumatoid" AND "Cardiovascular Diseases"
- "Polymorphism", "HLA-DRB1", "Antibodies", "Rheumatoid Factor", "Inflammation", "Rheumatoid Nodule", "C-Reactive Protein", "Blood Sedimentation", "Cytokines", "Rheumatoid Vasculitis", "Glucocorticoids", "Methotrexate", "Sulfasalazine", "Leflunomide", "Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal", "Cyclooxygenase 2 Inhibitors", "von Willebrand Factor", "Fibrinogen", "Hypothyroidism", "Educational Status", "Uric Acid", "Mannose-Binding Lectin", "Osteopontin", "Cystatins", "Osteoprotegerin", "Periodontal Diseases", "Lupus Erythematosus, Systemic", "Sjogren's Syndrome", "Hashimoto Disease", "Graves Disease", "Antiphospholipid Syndrome", "Scleroderma, Localized", "Scleroderma, Systemic", "Scleroderma, Diffuse", and "Scleroderma, Limited".

– "Arthritis, Rheumatoid" AND "Cardiovascular Diseases"

- **Key words**

– Non-traditional risk factors, Non-classic risk factors, Shared epitope, Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Heat-shock protein 60 antibodies, Heat-shock protein 65 antibodies, Oxidized LDL antibodies, Apolipoprotein A antibody, Endothelial cell antibodies, Disease Activity, Disease Severity, Disease Duration, Extra-articular manifestations, Thrombogenic Factors, Housewife, Household duties, Rheumatoid Cachexia, Functional Limitation, Pentraxin-3, Hecpidin, Polyautoimmunity, Familial Autoimmunity, and Autoimmune Thyroid Disease.

- **Términos DeCS**

- “Artritis Reumatoide” y “Enfermedades Cardiovasculares”
- “Polimorfismo Genético”, “Cadenas HLA-DRB1”, “Anticuerpos”, “Factor Reumatoide”, “Anticuerpos Antifosfolípidos”, “Inflamación”, “Proteína C-Reactiva”, “Sedimentación Sanguínea”, “Citocinas”, “Esteroides”, “Hipotiroidismo”, “Escolaridad”, “Nódulo Reumatoide”, “metotrexato”, “sulfasalazina”, “leflunomida”, “Antiinflamatorios no Esteroideos”, “Inhibidores de la ciclooxigenasa 2”, “Factor de von Willebrand”, “fibrinógeno”, “ácido úrico”, “Lectina de Unión a Manosa”, “osteopontina”, “cistatinas”, “osteoprotegerina”, “Enfermedades periodontales”, “Lupus Eritematoso sistémico”, “Síndrome de Sjögren”, “Enfermedad de Hashimoto”, “Enfermedad de Graves”, “Síndrome antifosfolípido”, “Esclerodermia Localizada”, “Esclerodermia Sistémica”, “Esclerodermia difusa”, y “Esclerodermia limitada”.

- “Artritis Reumatoide” y “Enfermedades Cardiovasculares”
- **Palabras clave**
 - Factores de riesgo no tradicionales, factores de riesgo no clásicos, epítape compartido, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, anticuerpos anti-proteínas de choque térmico 60/65, anticuerpos anti-LDL oxidada , anticuerpos anti- apolipoproteína A, anticuerpos anti-células endoteliales, actividad de la enfermedad, severidad de la enfermedad, duración de la enfermedad, manifestaciones extra-articulares, factores trombogénicos, ama de casa, tareas domésticas, caquexia reumatoide, limitación funcional, poliautoinmunidad, pentraxina-3, hepcidina, autoinmunidad familiar y enfermedad autoinmune de la tiroides.

- Cada término fue referenciado de manera cruzada para el mayor número de resultados.
- Se realizaron búsquedas manuales de las referencias provenientes de los artículos seleccionados que parecían ser relevantes para esta revisión.
 - Resúmenes y artículos completos se revisaron en busca de estudios elegibles.
- Para los artículos no texto completo
 - Se solicitó el documento a los autores vía correo electrónico.
 - Y al servicio de obtención de documentos de la biblioteca UR.

- Para los artículos en idiomas distintos del inglés o español, la traducción de los resúmenes o textos completos fue revisada para determinar su elegibilidad.
- Exclusión de duplicados.
- Tres revisores cegados organizaron los artículos seleccionados.
 - Análisis descriptivo de estos datos se completó.
 - Se creó una base de datos con información pertinente.
 - Autor, año, tipo de estudio, país tamaño de la muestra, nivel de evidencia, prevalencia de ECV, factores de riesgo no tradicionales (genética, relacionados a la AR, otros), subfenotipo y conclusión.

- Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron por consenso.
- Cada registro se clasificó en función del nivel de calidad de los estudios que se asignó mediante la aplicación de los niveles establecidos por el Centro de Oxford para la Medicina Basada en Evidencia de 2011 a fin de evaluar los posibles sesgos y pertinencia de cada publicación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes

- Criterios ACR 1987.
- Naturales y residentes de Colombia.
- Quienes aceptaron ingresar al estudio de forma voluntaria, firmaron consentimiento informado, y se encuentren contenidos en la base de datos del CREA.

Artículos para la RSL

- Resumen disponible.
- Datos originales.
- Criterios aceptados de clasificación para AR.
- Reporte de asociación significativa entre los factores de riesgo no tradicionales para las ECV y la AR.
- Evaluación de cualquiera de los subfenotipos cardiovasculares identificados previamente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes

- Pacientes con datos faltantes
- Menor de 18 años.

Artículos para la RSL

- Artritis idiopática juvenil (AIJ), modelos animales.
- Revisiones, reportes o series de casos y si se discutían temas no relacionados con las ECV.

VARIABLES

- **Sociodemográficas:**

- Género.
- Edad actual
- Origen.
- Nivel de educación.
- Estatus socioeconómico (ESE).
- Ocupación actual.



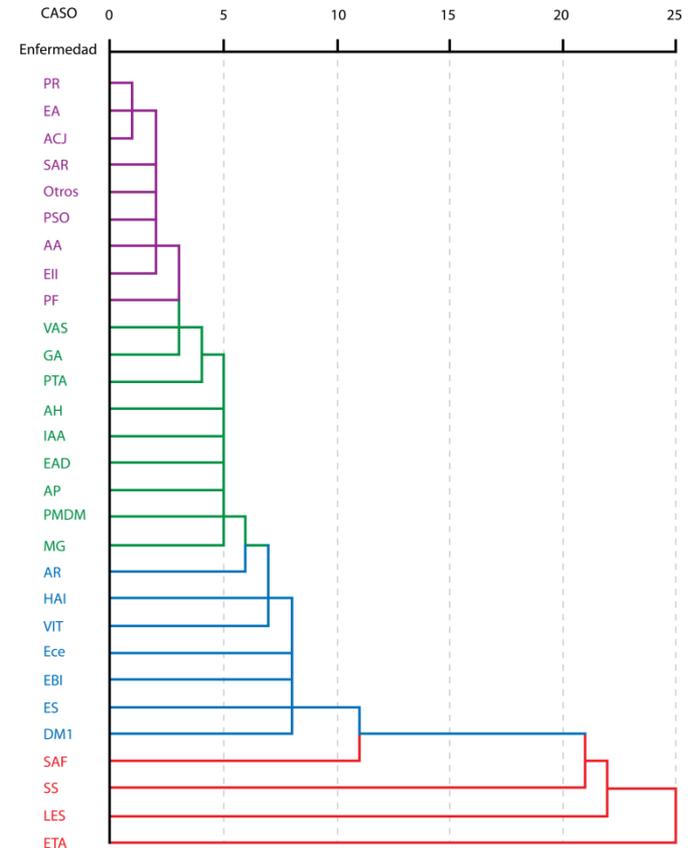
• Clínicas

- Edad de inicio de AR.
- Duración de la enfermedad
- Poliautoinmunidad.
- Síndrome autoinmune múltiple (SAM).
- Autoinmunidad familiar (AF).
- Erosiones.
- MEA.
- ECV
 - HTA,
 - Enfermedad arterial coronaria (EAC)
 - Enfermedad arterial oclusiva (EAO)
 - Enfermedad carotídea
 - Trombosis.

• Tratamiento médico,

- FARMES , terapia biológica , esteroides, antimaláricos

Conglomerado de Distancias reescladas entre las EAls.



- **Paraclínicos**

- Marcadores biológicos inflamatorios.
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG)
 - Proteína C-Reactiva (PCR)
- Cuadro hemático
- Auto-anticuerpos
 - FR y anti-CCP
 - ENAs
 - anti-dsADN
 - ANA
 - IgG e IgM aCL
 - TPOAb y TgAb.
- Perfil lipídico
- Glucemia.



- **Factores de riesgo tradicionales de ECV**

- HTA
- Diabetes mellitus tipo 2
- Dislipemia
- Anemia
- Creatinina
- Historia de ECV en FPG
- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Aspirina
- Consumo de café
- Terapia de remplazo hormonal

- **Mediciones antropométricas**

- Peso y talla
 - Índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia abdominal
- Índice cintura-cadera (ICC)



CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES

- **Control de errores**

- Error de muestreo: Disminuido al incrementar el tamaño muestral 10 veces el calculado.
- Errores de Medición:
 - Las medidas antropométricas se realizaron bajo el lineamiento de las guías internacionales, y fueron realizadas por profesionales de la salud capacitados para tal fin, siguiendo un solo protocolo. Calibración de los instrumentos.
 - Personal entrenado para la inclusión de pacientes.
 - Verificación de historia clínica, para definición de subfenotipos de ECV.

- **Sesgos**

- Sesgos de selección:

- La mayoría de los pacientes proviene del régimen contributivo.
 - Solo 3 centros de remisión de pacientes
 - Control: Difusión por otros medios, invitación telefónica

- Sesgos de Memoria:

- Interrogatorio de los pacientes fue guiado.
 - Control: Revisión de historias clínicas

- Sesgos de Confusión:

- Confusión por indicación (por ejemplo esteroides, antimaláricos)

- Control: Estratificación de la serie de pacientes en la presencia o no de ECV y su posterior análisis multivariado.

PLAN DE ANÁLISIS

1. Univariado.

- Para 800 pacientes.
- Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias.
- La prueba para Kolmogorov-Smirnov se realizó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas continuas.
- Los datos paramétricos se expresan con la media y la desviación estándar (DS), y los datos no paramétricos, se describen como mediana y rango intercuartil (RIC).



2. Bivariado

- Se realizó para buscar una asociación entre los factores de riesgos tradicionales y no tradicionales ante la presencia o no de ECV.
- La presencia de factores para ECV se evaluó mediante pruebas de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando la variable fue dicotómica.
- Valores paramétricos se analizaron mediante la prueba t Student.
- Valores no paramétricos se analizaron con la prueba U-Mann-Whitney.
- Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

3. Multivariado

- Regresión logística binomial teniendo ECV como variable dependiente.
- Como factores independientes: asociaciones que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y las variables que eran biológicamente plausibles.
- La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad-de-ajuste Hosmer-Lemeshow.
- El R^2 Nagelkerke se utilizó para estimar el porcentaje de varianza explicada por el modelo.
- Los odds ratio ajustados (ORA) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC).
- La prueba estadística de Wald se utilizó para evaluar la significación de los distintos coeficientes de regresión logística para cada variable independiente.

ASPECTOS ETICOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- Este proyecto está estructurado dentro del macro-proyecto de identificación de un perfil genético común para susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes.
 - Avalado por comité de ética externo el cual se encontraba vigente hasta diciembre de 2011.
- Por lo tanto se realizó la debida actualización con el comité de ética de la universidad.
- Adicionalmente, este estudio se realizará dentro de las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki.

- Cumplimiento de la Resolución 008430/1993 por el Ministerio de Salud de la República de Colombia:
 - Respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.
 - "Investigación con riesgo mínimo": Registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos rutinarios y extracción de sangre por punción venosa con volumen mínimo (menor de 450 ml en dos meses).
- Todo paciente incluido, firmo voluntariamente el consentimiento informado.

- Toda la información está a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas.
 - Base de datos.
 - A dicha base solo tienen acceso los miembros del equipo.
- Por lo tanto, en todo momento se ha mantenido la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores, y se ha asegurado que los datos sólo se usarán con fines investigativos y sin revelar o vulnerar la identificación de los participantes.
- No se publicarán ni se darán a conocer datos de casos particulares.

RESULTADOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESTUDIO DE CORTE TRASNVERSAL

1. Univariado

Característica	Media ± DS
Edad (años)	51.8 ± 12.1
Edad de inicio AR (años)	39.58 ± 12.3
Duración de la enfermedad (años)	12.4 ± 10.3
Sociodemográficas	% (n/N)
Mujer	81.2 (647/800)
Origen, Bogotá	68.5 (536/782)
Origen, Medellín	27.9 (218/782)
Bajo nivel educativo	38.2 (264/692)
Baja ESE	74.3 (580/781)
Tareas del hogar	37.1 (254/684)

Variables clínicas	% (n/N)
---------------------------	----------------

Compromiso renal	5.9 (38/646)
Anemia	30.3 (229/757)
Episcleritis	2.1 (15/702)
Derrame Pleural	1.8 (14/793)
Hipertensión Pulmonar	1.8 (14/792)
Manifestaciones Extra-articulares	50.7 (402/793)
Nódulos	29 (230/793)
Erosiones	77.4 (349/451)
Poliautoinmunidad	13.4 (96/716)
Síndrome autoinmune múltiple	2.4 (17/711)
Autoinmunidad familiar	6.7 (69/709)

Medicamentos	% (n/N)
---------------------	----------------

Metrotexato	88.4 (702/794)
FARMEs	98.6 (783/794)
Terapia con esteroides	88.9 (705/783)
Antimaláricos	79.8 (633/793)
Terapia biológica	34.8 (276/794)
Ingesta de Aspirina	16.1 (105/653)

Paraclínicos

% (n/N)

PCR Anormal	86.7 (475/548)
VSG Anormal	57.3 (304/532)
ANA (+)	69.2 (310/448)
FR (+)	79.9 (573/717)
Anti-CCP (+)	81.3 (312/384)
Anti dsADN(+)	6.1 (10/164)
TPOAb (+)	37.78 (51/135)
TgAb (+)	20.8 (26/125)
TGL anormal	38.4 (88/229)
Colesterol anormal	53.8 (179/333)
LDL anormal	60.7 (193/318)
HDL anormal	39.9 (91/228)
Glicemia anormal	7.7 (26/336)
Creatinina anormal	4.5 (22/494)

Características Cardiovasculares

Características	Media ± SD
IMC	24.33 ± 4.12
Características	% (n/N)
Enfermedad cardiovascular	27.6 (221/800)
Hipertensión	27.7 (208/752)
Enfermedad oclusiva arterial	0.5 (3/643)
Trombosis	5.3 (39/738)
Enfermedad carotídea	0.5 (3/643)
Enfermedad arterial coronaria	5.3 (39/735)
Tabaquismo actual	11.1 (85/768)
Diabetes mellitus tipo 2	4.3 (32/737)
Dislipidemia	24.5 (184/752)
IMC	
Obesidad	10.3 (70/681)
Sobrepeso	31.9 (217/681)
Normal	57.9 (394/681)
Obesidad anormal	67.3 (460/683)
Inactividad física	64.8 (465/718)
Terapia actual antihipertensiva	26.6 (210/790)
Terapia hipolipemiente actual	12.5 (97/779)
Terapia de reemplazo hormonal	10.4 (67/644)

2. Bivariado

Variable	ECV n=221 Media (DS)	No-ECV n=579 Media (DS)	p valor
Edad (años)	59.03 (10.7)	49.9 (12.27)	<0.001
Edad de inicio (años)	43.23 (12)	37.43 (13.13)	<0.001
Duración AR (años)	15.69 (11.39)	11.62 (6.62)	<0.001

Variable	Presencia ECV % (n/N)	Ausencia ECV % (n/N)	OR (95% IC)	p valor
----------	--------------------------	-------------------------	-------------	---------

Características sociodemográficas

Mujer	79.6 (176/221)	81.8 (471/576)	0.87 (0.59-1.29)	0.490
Procedencia Bogotá	67.3 (140/208)	72.5 (396/546)	0.78 (0.55-1.1)	0.158
Bajo ESE	31.2 (68/218)	29.5 (166/563)	1.081 (0.77-1.51)	0.651
Bajo nivel educativo	44.8 (86/162)	35.6 (178/500)	1.46 (1.04-2.06)	0.026
Tareas del Hogar	51 (99/194)	35.6 (178/500)	2.25 (1.60-3.16)	<0.001

Variable	Presencia ECV % (n/N)	Ausencia ECV % (n/N)	OR (95% IC)	p valor
Características Clínicas				
Enfermedad renal	8.9 (16/179)	4.7 (22/467)	1.98 (1.01-3.87)	0.041
Anemia	34.6 (72/208)	28.6 (157/549)	1.32 (0.940-1.85)	0.108
Epiescleritis	3 (6/198)	1.8 (9/504)	1.71 (0.8-4.98)	0.305
Derrame pleural	2.7 (6/219)	1.4 (8/574)	1.99 (0.68-5.81)	0.228
Hipertensión pulmonar	4.1 (9/219)	0.9 (5/573)	4.86 (1.61-14.69)	0.002
MEA	36.3 (86/219)	35.5 (205/574)	1.16 (0.84-1.60)	0.353
Nódulos	28.8 (63/219)	29.1 (167/574)	0.98 (0.69-1.38)	0.928
Erosiones	81.3 (100/123)	75.9 (249/328)	1.37 (0.82-2.31)	0.223
Poliautoinmunidad	16.7 (34/203)	12.1 (62/513)	1.46 (0.92-2.3)	0.099
SAM	2.0 (4/200)	2.5 (13/511)	0.782 (0.25-2.42)	0.790
Autoinmunidad familiar	17.2 (38/221)	11.4 (66/513)	1.61 (1.04-2.4)	0.029
Medicamentos				
Metotrexato	87.7 (192/219)	88.7 (510/575)	0.90 (0.56-1.46)	0.687
FARMEs	99.1 (217/219)	98.4 (566/575)	1.72 (0.370-8.04)	0.736
Esteroides	93.2 (204/219)	87.3 (501/574)	1.98 (1.11-3.56)	0.019
Antimaláricos	78.1 (171/219)	80.5 (462/574)	0.86 (0.59-1.26)	0.450
Terapia biológica	38.8 (85/219)	32.2 (191/575)	1.27 (0.92-1.76)	0.139
Aspirina	31.5 (58/184)	10 (47/469)	4.13(2.68-6.37)	<0.001

Variable	Presencia ECV % (n/N)	Ausencia ECV % (n/N)	OR (95% IC)	p valor
----------	--------------------------	-------------------------	-------------	---------

Hallazgos de laboratorio

PCR anormal	86.3 (139/161)	86.8 (336/387)	0.95 (0.56-1.64)	0.879
VSG anormal	57.3 (86/150)	57.2 (216/381)	1 (0.69-1.47)	0.981
ANA (+)	72.1 (80/111)	68.2 (230/337)	1.2 (0.74-1.92)	0.449
FR (+)	79.7 (157/197)	80 (416/520)	0.96 (0.65-1.47)	0.928
Anti-CCP (+)	85.9 (85/99)	79.6 (27/285)	1.55 (0.82-2.92)	0.173
Anti dsADN (+)	7.3 (3/41)	5.7 (7/123)	1.3 (0.32-5.91)	0.706
TPOAb (+)	40 (20/50)	36.5 (31/85)	1.18 (0.56-2.38)	0.663
TgAb (+)	15.2 (7/46)	24.1 (19/79)	0,56 (0.21-1.47)	0.241
TGL anormal	46.2 (37/80)	34.2 (52/149)	1.65 (0.94-2.88)	0.075
Colesterol anormal	63.8 (67/105)	49.1 (112/228)	1.82 (1.13-2.93)	0.013
HDL anormal	34.3 (36/105)	41.8 (89/213)	0.727 (0.45-1.18)	0.198
LDL anormal	39.7 (27/68)	40 (64/160)	0.98 (0.55-1.76)	0.967
Glicemia anormal	11.7 (12/103)	6.0 (14/233)	2.06 (0.91-4.63)	0.074
Creatinina anormal	6.9 (10/145)	3.4 (12/349)	2.08 (0.88-4.93)	0.09

Características Cardiovasculares

Variable	ECV + % (n/N)	ECV - % (n/N)	OR (95% IC)	p valor
Tabaquismo actual	7.1 (15/212)	12.6 (70/556)	0.53 (0.30-0.95)	0.029
Diabetes mellitus tipo 2	7.1 (14/198)	3.3 (18/521)	2.2 (1.1-4.5)	0.028
Dislipidemia	41.2 (84/204)	18.2 (100/548)	3.13 (2.2-4.46)	<0.001
Hipertensión	82 (178/217)	5.6 (30/535)	76.82 (46.3-127.3)	<0.001
Enfermedad arterial oclusiva	1.7 (3/177)	0 (0/466)	3.67 (3.24-4.17)	0.021
Trombosis	14.9 (30/202)	1.7 (9/536)	10.21 (4.76-21.94)	<0.001
Enfermedad carotidea	1.7 (3/177)	0 (0/466)	3.68 (3.24-4.18)	0.021
Enfermedad arterial coronaria	19.6 (39/199)	0 (0/536)	4.35 (3.80-4.98)	<0.001
Índice de masa corporal	17.2 (32/186)	7.7 (38/495)	2.49 (1.50-4.14)	<0.001
Obesidad abdominal	74.3 (139/187)	64.7 (321/496)	1.58 (1.08-2.3)	0.017
Sedentarismo	59.9 (115/192)	66.5 (350/526)	0.75 (0.53-1.05)	0.099
Terapia de remplazo hormonal	12.9 (23/178)	9.4 (44/466)	1.42 (0.83-2.43)	0.196
Terapia antihipertensiva actual	75.2 (164/218)	8.0 (46/526)	34.72 (22.57-53.41)	<0.001
Terapia hipolipemiente actual	24.9 (53/213)	7.8 (44/566)	3.93 (2.53-6.09)	<0.001

3. Multivariado

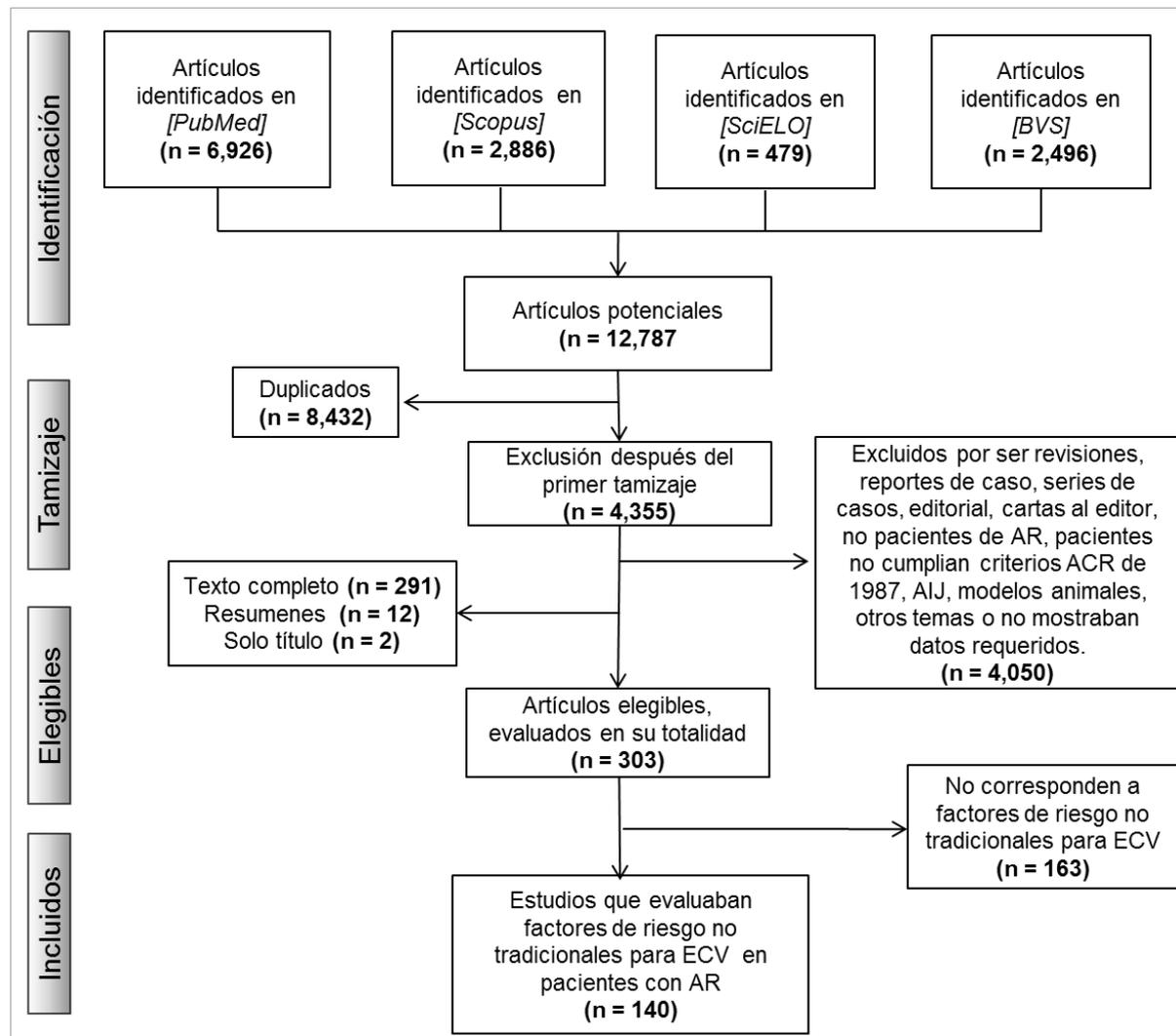
Característica	β	ORA	IC 95%	p
Hipercolesterolemia	1.238	3.449	2.210-5.382	<0.0001
Uso de esteroides	0.924	2.519	1.180-5.378	0.017
Tareas del Hogar	0.831	2.296	1.458-3.615	<0.0001
Duración de la enfermedad > 10 años	0.751	2.120	1.364-3.295	0.001
Autoinmunidad familiar in FPG	0.711	2.035	1.134-3.652	0.017
Poliautoinmunidad	0.460	1.585	0.883-2.844	0.123
Índice de masa corporal anormal	0.536	1.708	1.128-2.586	0.011
Mujer	-0.746	0.474	0.270-0.833	0.009

β : Coeficiente β ; ORA: Odds ratio ajustad; IC 95%: Intervalo de confianza 95%; FPG: Familiares en primer grado; IMC: Índice de masa corporal.

R²: 0.41; Hosmer-Lemeshow: 0.126

Regresión ajustada por género y duración de la enfermedad.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA



- Tipos de estudio
 - 37=corte transversal
 - 67=casos y controles
 - 4= casos y controles anidados
 - 31=cohortes
 - 1=cohorte anidada

- 94 informaron una prevalencia de al menos un subfenotipo de ECV.
 - Cuando existía más de un resultado descrito, se tuvo en cuenta la mayor prevalencia reportada.

- La media aritmética de la prevalencia de ECV en pacientes con AR que presentaban factores de riesgo no clásicos se calculó y se obtuvo **34.8%**.
 - La HTA fue el subfenotipo más frecuentemente encontrado.

- 20 artículos describen varios polimorfismos en el HLA y no HLA loci.

- El grupo de no-HLA incluye polimorfismos en los siguientes genes:
 - TRAF1/C5 (Factor-1 asociado al receptor de TNF)
 - STAT4 (Transductor de señal y activador de transcripción - 4)
 - Factor XIIIa,
 - PAI-1 (Inhibidor del activador de plasminógeno tipo-1)
 - TNFR-II (Receptor II del Factor de Necrosis Tumoral)
 - VEGFa (Factor de crecimiento endotelial vascular-A)
 - IL-6,
 - LT-A (Linfotoxina-A)
 - LGALS2 (Galectina-2)
 - TGFB (Factor de Crecimiento Transformante-Beta)
 - GSTT1 (Glutación S-Transferasa-T1)
 - TNFa (Factor de Necrosis Tumoral-alfa)
 - NFKB1 (Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las células B)
 - MBL (Lectina de Unión a Manosa), entre otros.

Genéticos

Relacionados Con AR

- 21 estudios encontraron varios auto-anticuerpos asociados con la disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada en los pacientes con AR.
 - Factor reumatoide
 - anti-CCP (219,228,232)
 - aCL (198,262,264,281)
 - anti-LDL-ox
 - anti-fosforilcolina
 - anti-vimentina citrulinada modificada (anti-MCV)
 - anti-apolipoproteína A-1 (anti-ApoA-1)
 - anticuerpos anti-citoqueratina 18 (anti-CK18)

- 33 artículos mostraron biomarcadores pro-inflamatorios (principalmente PCR y VSG)
- 11 resaltan una alta puntuación del DAS-28 como un importante predictor de eventos CV.
- La duración de la enfermedad se evaluó en 17 artículos que indican que AR de larga duración se presenta con aterosclerosis subclínica extensiva y prematura.
- 4 artículos describen la presencia de MEA como un factor de riesgo para el desarrollo de ECV.
- 9 artículos encontraron correlación con la terapia de esteroides y el desarrollo de ECV
- 1 artículo asoció la AF en FPG con la presencia de placa aterosclerótica

- En 39 artículos se evidencio
 - Hipotiroidismo
 - Factores trombogénicos
 - Caquexia reumatoide
 - Enfermedad periodonta
 - Osteoprotegerina (OPG)
 - Osteopontina (OPN)
 - Pentraxina 3 sérica (sPTX-3)
 - Hecpidina
 - Acido úrico sérico (AUS)
 - Pérdida de hueso para-articular
 - Lectina de unión a manosa (MBL)
 - Otros

Otros

DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Factores de Riesgo Tradicionales

Obesidad
 Dislipidemia
 Edad avanzada
 Historia familiar de ECV
 Hiperhomocisteinemia
 Síndrome Metabólico
 Diabetes Mellitus tipo 2
 Estilos de vida inadecuados
 Hipertensión
 Género masculino
 Tabaquismo



Factores de Riesgo No Tradicionales

Genéticos

Polimorfismos
(Genes HLA y no-HLA)^b

Relacionados AR

Autoinmunidad Familiar^c
 Esteroides
 Larga duración de enfermedad (>10 años)
 Poliautoinmunidad^d
 Auto-anticuerpos^e
 Estado crónico pro-inflamatorio^f
 Manifestaciones extra-articulares
 Alta actividad de la enfermedad
 Otros medicamentos^g

Otros

Dedicación a las tareas del hogar^h
 Caquexia reumatoide
 Hipotiroidismo
 Factores trombogénicos
 Misceláneos



Disfunción
endotelial

Aterosclerosis
subclínica

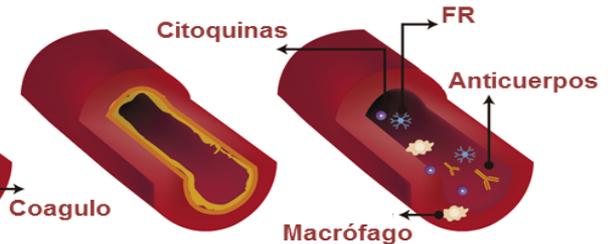
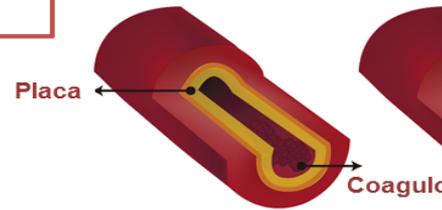
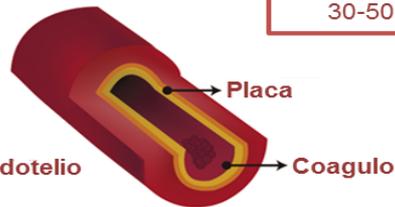
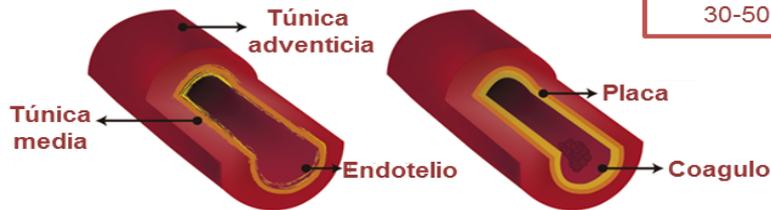
**ECV
Manifiesta**

Aterosclerosis
acelerada

Engrosamiento
EIM

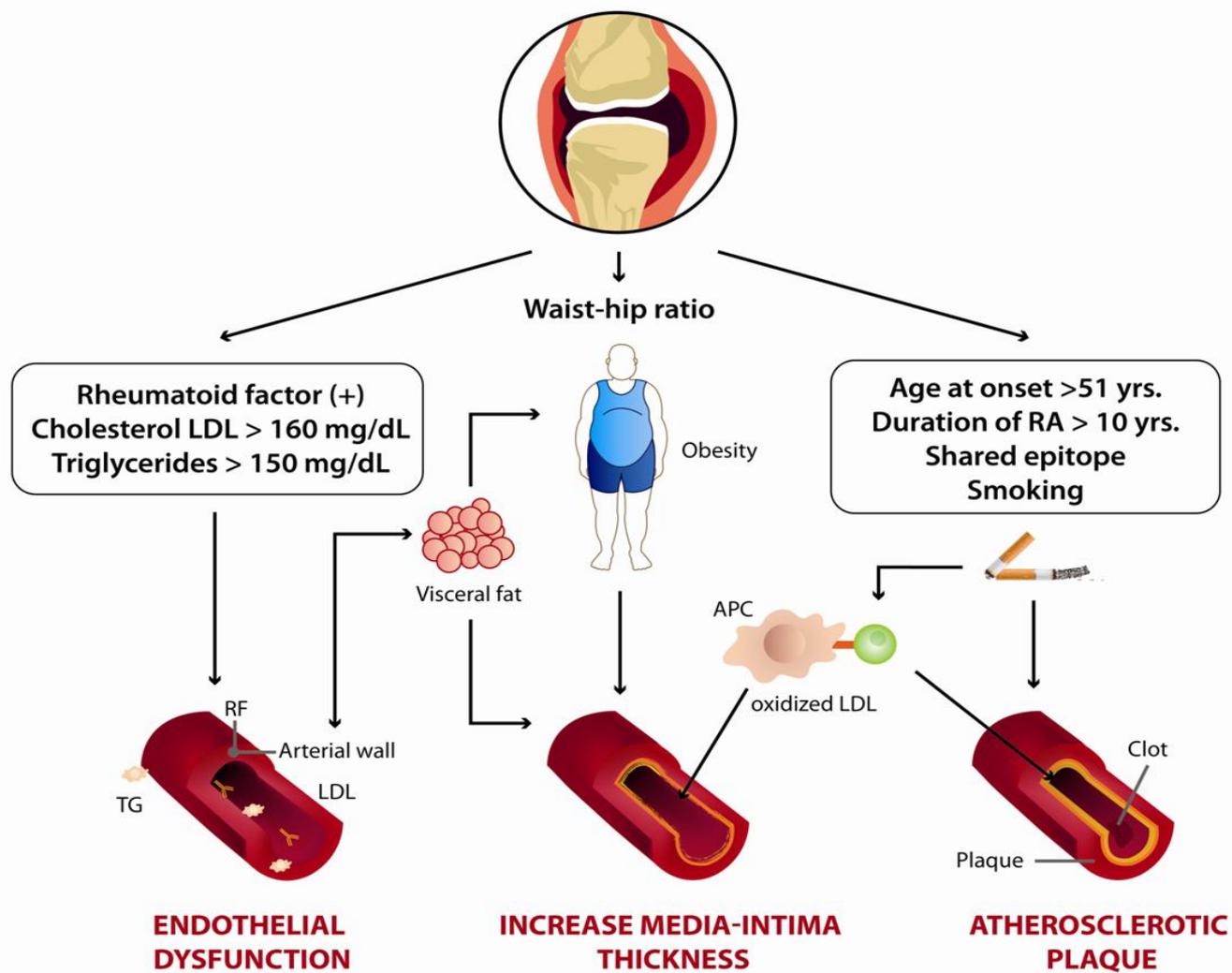
>Disfunción
endotelial

Alta mortalidad
30-50%



- Este estudio proporciona mayor evidencia acerca de la alta frecuencia de ECV en los pacientes con AR.
- Tradicionales
 - Dislipidemia
 - IMC anormal
 - Género masculino
- No tradicionales
 - Uso de esteroides
 - Dedicarse a las labores del hogar
 - Duración de la enfermedad mayor de 10 años.
 - Autoinmunidad familiar como factor no tradicional relacionado a la presencia de esta complicación.

JOINT INFLAMMATION



AUTOINMUNIDAD FAMILIAR

- Pacientes con antecedente de AF y ECV, presentan una mayor progresión radiográfica, lo que denota una alta actividad de la enfermedad y por consiguiente un aumento persistente de la inflamación.
- El-Gabalawy, et al. indicaron que los niveles de múltiples citoquinas y PCR de alta sensibilidad son más altos en los pacientes de origen amerindio con AR y sus FPG en comparación con los individuos que no presentan ninguna EAI.

- Saevarsdottir et al. mostraron que familiares de pacientes con AR tienen incrementada la frecuencia del HLA-DR4, en comparación con el grupo no familiar (68,2% vs 54,8, $p=0,019$).
 - La edad media de inicio de síntomas de AR fue significativamente menor en los familiares de los probandos con AR que en los casos esporádicos de pacientes con la misma patología (42 vs 46.5 años, $p=0,002$).
- En conjunto, los datos sugieren una base genética común para el desarrollo más severo de algunos subfenotipos de AR (es decir, MEA) y las altas tasas de mortalidad por ECV

TAREAS DEL HOGAR

- Se mantuvo significativamente asociada con ECV, al ajustar por género.
- Mujeres con AR empleadas se consideran con menor discapacidad física que sus contrapartes desempleadas (incluyendo tareas domésticas).
- Este factor puede corresponder a un sesgo de información. De hecho, no se ha podido determinar si este estado de trabajo fue una consecuencia de la discapacidad por la enfermedad o fue la elección del paciente.

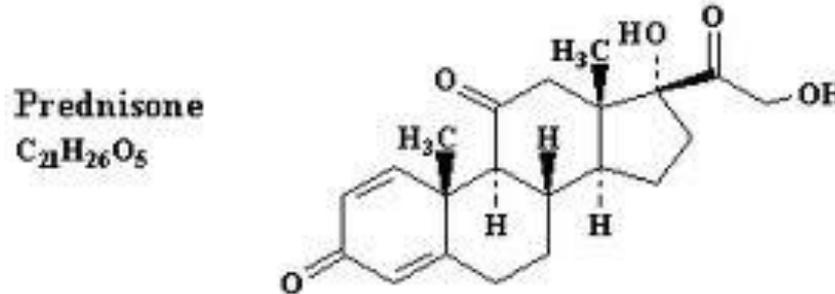
- ESE es altamente predictivo de discapacidad → > Dedicación a actividades domésticas.
 - ESE → Más predictor que el examen clínico.
- Efecto del nivel educativo formal en AR, el cual se considera un subrogado del ESE.
 - Pincus et al. informaron que el bajo nivel educativo fue un importante factor de riesgo para la mortalidad en AR.
- Colombia → Bajo ESE, bajo nivel educativo y un deficiente acceso a los servicios de salud.
 - Peor control de la enfermedad → Compromiso más sistémico y severo de la enfermedad, con mayores tasas de morbilidad por ECV y mortalidad por la misma causa (manuscrito en preparación).

ESTEROIDES

- Aumentan el riesgo de ECV debido a sus efectos potencialmente nocivos sobre el metabolismo de los lípidos, la intolerancia a la glucosa, producción alterada de insulina y la resistencia a la misma, elevación de la presión sanguínea y la obesidad.

- Disminuir el riesgo de aterosclerosis y ECV por mantener bajo control los mecanismo inflamatorios, que paradójicamente pueden mejorar la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia.

- Recomendaciones EULAR 2010
 - Las dosis bajas de corticosteroides y durante periodos de tiempo cortos (menor o igual a 6 meses)
 - Mejora del riesgo CV en la AR.
- Confusión por indicación ?
 - Subfenotipos más severos y agresivos, pueden a su vez requerir un tratamiento más agresivo y prolongado con esta medicación



DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Aumento de la mortalidad en AR debido a una mayor duración de la enfermedad.
- Estado crónico sistémico proinflamatorio que empeora los cambios fisiopatológicos en el endotelio.
- Estos cambios predisponen a aterosclerosis acelerada y subclínica → ECV manifiesta.

LIMITACIONES

- Corte transversal.
- No seguimiento longitudinal.
- La diversidad de los parámetros que definen las ECV en AR impidió homogenización de análisis y evaluación en la revisión sistemática.
- No fue posible llevar a cabo un meta-análisis y establecer verdaderas medidas de asociación como proporción de probabilidades.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- ECV es la causa más común de mortalidad en los pacientes con AR, con un riesgo relativo aproximado de 2 en comparación con los controles sanos.
- AR y ECV comparten mecanismos comunes fisiopatológicos, con aterosclerosis secundaria acelerada y disfunción endotelial
 - Enfermedad activa y se ha demostrado la disminución de esa disfunción así como de la mortalidad asociada cuando se trata activamente la enfermedad.
- Factores de riesgo tradicionales no explican completamente las altas tasas de ECV → nuevos factores de riesgo relacionados con la autoinmunidad están tomando cada vez más importancia

- Estos resultados pueden ayudar no sólo a los profesionales de la salud sino también a los responsables políticos (legisladores) en la toma de decisiones acerca de los factores de riesgo de ECV en estos pacientes.



- ¿Cómo estimar de la forma más objetiva y precisa el riesgo de las ECV en la AR?
- ¿Qué acciones disminuyen el riesgo de ECV en estos pacientes?
- ¿Cuál debería ser el objetivo de todos estos esfuerzos?
- ¿Determinar las vías inflamatorias es más eficaz para reducir el riesgo CV que otros tratamientos?

- Un enfoque multidisciplinario, que incluya a los profesionales de la salud, el sistema general de seguridad social y al propio paciente, es el primer paso hacia la solución de este complejo problema y para la optimización de mejores desenlaces en estos pacientes



ANEXOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Anexo 1. Manual de codificación de variables

Anexo 2. Consentimiento informado

Anexo 3. Aprobación comité de ética

Formatos de recolección de la información

ANTECEDENTES

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)	AID: (diagnostico al ingreso)
--	---

Apellidos y nombres:		Fecha de registro:
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relacion con probando)*:
Sexo: F: __ M: __	Vivo: Si: __ No: __	Procedencia:
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:
Escolaridad en años:	Teléfonos:	
Email:		Dirección:
Estrato:	Medico Tratante:	Aseguradora:
Tipo de Vinculación: Contributivo: __ Subsidiado: __ Vinculado: __ Cual?:		Otro:

1. Estado Civil

Soltero

Casado

Viudo

Divorciado

Pareja Estable

Niño, no aplica

2. Ocupación

Manual Exclusivo

Intelectual Exclusivo

Mixto

Ama de Casa

Desempleado

Pensionado

Estudiante

6. Antecedentes Comorbilidad

Antecedente	Año de inicio
Diabetes	
Dislipidemia	
HTA	
Enf. Art. Oclusiva	
Fibromialgia	
Depresion	
ECV	
Trombosis	
Epilepsia	
Enf. Periodontal	
Enf. Carotidea	
Enf. Coronaria	
Enf. Acido Péptica	
Enfermedad Renal	
Ulceras Cutáneas	
Anemia	
Osteoporosis	
Tuberculosis	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
Malaria	

3. Tabaco

Nunca

Exfumador

1-5 paq/año

6-15 paq/año

+ de 15 paq/año

Año comienzo: _____

5. Agentes Tóxicos y Drogas

Cocaína	Año
Marihuana	
Implantes de silicona	
Disolventes orgánicos	
Tintes de cabello	
Pesticidas	
Fenitoina	
Otros anticonvulsivantes	
Anticoagulantes orales	

4. Café

Nunca

1 taza/día

2-4 tazas/d

+ de 4 tazas/d

Año comienzo: _____

7. Obstetricos

Perdidas < 10Sem: _____

Perdidas > 10 Sem: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Preclampsia severa: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Insuficiencia placentaria severa? _____

8. Otros Antecedentes:

9. Antecedentes farmacológicos:

Auditoria administrativa:

Incluido	SI / NO	Sitio de inclusion:
Consentimiento	SI / NO	Muestra SI / NO
		Pendientes:
Observaciones:		

*Registre si se trata del probando, control no relacionado o familiar por ejemplo: hermano 1, hermano 2, padre, madre, etc.



ARTRITIS REUMATOIDE

Cumple criterios	Si	No	cuantos	Fecha:
------------------	----	----	---------	--------

FORMULARIO PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)

Apellidos:	Nombres:
Documento de identidad:	Edad de inicio:

1. FORMA DE INICIO Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Año de inicio de síntomas	Año de diagnóstico	
Forma de inicio:	Monoarticular	Oligoarticular
Tiempo máximo de rigidez matinal:	no	Seg. a 30 min
Articulaciones comprometidas según criterios del ACR de 1987 (inflamadas mínimo 6 semanas):	31 a 59 min	>59 min

AREA	IZQ	DER
CODOS		
CARPOS		
MCFS		
IFPS		

AREA	IZQ	DER
RODILLAS		
TOBILLOS		
MTFS		
OTRAS:		

Numero articulaciones afectadas:	
¿Artritis erosiva en manos y/o pies?	Si No

2. MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES

<input type="checkbox"/>	Vasculitis digital
<input type="checkbox"/>	Úlceras en piel
<input type="checkbox"/>	Nodulosis cutánea
<input type="checkbox"/>	Nodulosis pulmonar
<input type="checkbox"/>	Neuropatía

<input type="checkbox"/>	Epi escleritis
<input type="checkbox"/>	Síndrome de Felty
<input type="checkbox"/>	Derrame pleural
<input type="checkbox"/>	Hipertensión pulmonar
<input type="checkbox"/>	Embolismo pulmonar

<input type="checkbox"/>	Hemorragia pulmonar
<input type="checkbox"/>	Pericarditis
<input type="checkbox"/>	Miocarditis

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

TA:
Peso (Kg):
Talla (cms):
Cintura:
Cadera:
IMC:

Indice Cintura Cadera:	
Obesidad Abdominal	Si No
Actividad física:	Si No
Aspirina 100 mg:	Si No
T. Reemplazo hormonal	Si No
Otras hormonas	

Antihipertensivos	Si	No
Cuales:		
Hipolipemiantes	Si	No
Cuales:		

4. CLINIMETRIA

INDICE ARTICULAR		EVALUACION DEL VAS			EVALUACION DAS 28*			HAQ	SF 36	
Fecha	AI	AD	Dolor	Global	Médico	PCR	VSG	DAS 28	Valor#	Valor#
	/28	/28	/10	/10	/10					

NOTA: Para calcular el DAS 28 los marcadores inflamatorios deben ser máximo de un mes de antigüedad

5. MEDICAMENTOS ANTIREUMATICOS

	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)
Metotrexate					
Cloroquina					
Hidroxicloroquina					
Sulfasalazina					
Sales de oro					
Leflunomida					
Azatioprina					
Ciclosporina					
D-Penicilamina					
Prednisolona					
Metilprednisolona					
Deflazacort					
Etanercept					
Infliximab					
Adalimumab					
Rituximab					
Abatacept					
Tocilizumab					
Golimumab					
Anakinra					
Otro:					

OTROS MEDICAMENTOS Y TERAPIAS (no mencionados previamente)

TRADICIONALES	ALTERNATIVOS O NATURISTAS		
	Si	No	Tiempo de uso en meses:
	Nombre de los medicamentos o terapias:		

Observaciones:

LABORATORIOS

10. LABORATORIOS INGRESO

FECHA:		
	Leucocitos	
	Leucocitos	
	Neutrofilos	# %
	Linfocitos	# %
	Linfocitos	# %
	Plaquetas	
	VCM	
	PCR (mg/dl) (gr/L)	POS NEG
	VSG	
	VDRL	POS NEG
	FTA-ABS	
	CPK	
	COOMBS	
	Triglicidos	
	Colesterol Total	
	HDL	
	LDL	
	Glicemia	
	Creatinina	
	Dep. Creatinina	
	Proteinuria 24/hs	
	Proteinuria 24/hs	
	Hematuria	
	Hematuria	
	Cilindruria	
	Cilindruria	
	Leucocituria	
	Leucocituria	
	Aldolasa	
	AntiKu	
	AntiJo	
	SRP	
	Mi2	
	ACS Hepatitis C	
	Ag Sup Hep B	
	HIV	

11. TEST ESPECIALES

FECHA:		+/-
	ANA	
	AntiCardiolipinas IgG	
	AntiCardiolipinas IgG	
	AntiCardiolipinas IgM	
	Anticardiolipinas IgM	
	AntiB2- Glicopro IgG	
	AntiB2- Glicopro IgG	
	AntiB2- Glicopro IgM	
	AntiB2- Glicopro IgM	
	Ro	
	La	
	Sm	
	RNP	
	RA test	
	ANTI CCP	
	Anticoagulante Lúpico	
	Anticoagulante Lúpico	
	C3	
	C4	
	Anti DNA	
	Anti Scl70	
	Anticentromero	
	p ANCA	
	c ANCA	
	ACS Antimusculo Liso	
	ACS Antimitocondriales	
	Gamaglobulina IgA	
	Gamaglobulina IgM	
	Gamaglobulina IgM	
	Ig Monoclonal	
	Crioglobulinemia	
	Anti TPO	
	Anti Tiroglobulina	
	Antirecepto TSH	
	T3	
	T4	
	TSH	

12. Rx de Tórax

Intersticial
 Alveolar
 Derrame Pleural
 Normal
 No Tiene / ND

13. TAC

Intersticial
 Panal de Abejas
 Vidrio Esmerilado
 Hemorragia Pulmonar
 Engrosamiento Pleural
 Normal
 No Tiene / ND

14. Espirometría

Patrón Obstructivo
 Patrón Restrictivo
 P. Obstructivo/Restrictivo
 Normal
 No Tiene / ND

15. Pruebas Pulmonares

VEF 1: _____
 CVF: _____
 DLCO: _____
 ND: _____

Otros Laboratorios:

Observaciones:

FAMILIOGRAMA

Fecha _____ y sitio de inclusión _____

FAMILIOGRAMA:

Apellidos y nombre del probando: 	# de documento de identidad del probando:
Medico remitente:	Teléfonos medico remitente:
e-mail medico remitente:	Institución de donde es remitido:

Diagrame todos los familiares en primer grado de cada sujeto con Enfermedad Autoinmune (EAI) **CONFIRMADA** en orden de mayor a menor edad. Cuadrado y círculo son los símbolos que representan al hombre y la mujer respectivamente. Indique con una flecha al probando (sujeto con que dio origen a incluir la familia en la base de datos del CREA)
Además no olvide anotar debajo del símbolo de cada sujeto el nombre y edad. En caso de presentar una EAI no olvide anotar la (s) sigla(s) de acuerdo a la tabla de lineamientos de la(s) EAI que padezca. **Indique con un símbolo de interrogación las EAI no confirmadas**

# de hermanos completos del probando (P.):	# de familiares en primer grado (padres - hermanos) del P.:	# familiares en primer grado del P. con EAI:	# familiares con EAI confirmada en primer grado del P.:
Hay algún familiar diferente a un hermano del P. con EAI: SI / NO	# de familiares en segundo grado del P.:	# familiares en segundo grado del P. con EAI:	# familiares en 2do grado del P. con EAI confirmada:

FAMILIOGRAMA:

Diligencie aquí únicamente aquellos familiares diferentes al probando con enfermedades autoinmunes y que **NO** han sido diagramados ni anotados en el familiograma y todos los datos de autoinmunidad (y otras observaciones) no anotados en la página anterior:

Enfermedad	Quien
SLE (Lupus entematosos sistémico)	
RA (Artritis reumatoide)	
SSc (Esclerodermia)	
MCTD (Enf. mixta tq. Conjuntivo)	
AS (Espondilitis anquilosante)	
AITD (Enf autoinmune tiroidea)	
SS (Síndrome de Sjogren)	
T1D (Diabetes tipo 1)	
VIT (Vitiligo)	
IBD (Enf. Inflamatoria intestinal)	
-Otra Enfermedad autoinmune en los familiares no anotada previamente (cual y quien(es)):	
-Otros antecedentes de enfermedades crónicas en los familiares? (cual y quien)	
-Anotar aqui hombres <45 años y mujeres <55 años con Enfermedad Cardiovascular (describa tipo de enfermedad) y parentesco con el probando:	
-Observaciones:	

Espacio reservado para auditoria (favor senalar con una X la respuesta):		
Familia que cumple criterios de inclusión:	Tipo de Familia incluida (TRIO):	Familia multicaso:
SI / NO	0. Solo probando 1. Probando + papa + mama 2. Probando + hermanos 3. Probando + control no relacionado 4a. Probando + un padre 4b. Probando + un hermano 4c. Probando + familiar(es) 2do grado 5. Probando + padre + hermano	SI / NO
		Familia extendida?*
		SI / NO

* AID en más de una generación vg. Probando y padre afectado.



Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud – Universidad del Rosario
 Carrera 24 # 63C – 69
 Tel. (571) 3499650 – Fax. (571) 3499390
 Bogotá – Colombia



Nombre: _____ CC: _____

Fecha: _____

Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (R808-NP2- Spanish)

El siguiente cuestionario incluye información no disponible en análisis de sangre, rayos X o de ninguna otra fuente más que Usted. Por favor intente responder cada pregunta aun cuando crea que no se relaciona con usted en este momento. **No hay respuestas correctas o incorrectas.** Por favor respóndalo que usted piense o sienta. Muchas Gracias.

1. Nos interesa saber de que manera su enfermedad afecta sus capacidades y habilidades para realizar actividades de la vida diaria. Por favor marque (x) la respuesta que mejor describa su capacidad para hacer las cosas o sus habilidades usuales (habituales) **DURANTE LA SEMANA PASADA.**

MDHAQ

DURANTE LA SEMANA PASADA, ¿pudo Usted...	Sin NINGUNA Dificultad	Con ALGO de Dificultad	Con MUCHA Dificultad	IMPOSIBLE de Hacer
a. ¿Vestirse solo(a), incluyendo amarrarse (atarse) los cordones de los zapatos, abotonarse (abrocharse) y desabotonarse (desabrocharse) la ropa?	0	1	2	3
b. ¿Acostarse y levantarse de la cama?	0	1	2	3
c. ¿Levantar una taza o un vaso lleno para llevarse lo a la boca?	0	1	2	3
d. ¿Caminar fuera de casa, sobre un terreno plano?	0	1	2	3
e. ¿Lavarse y secarse el cuerpo?	0	1	2	3
f. ¿Agacharse para recoger ropa o algo del piso o el suelo?	0	1	2	3
g. ¿Abrir y cerrar las llaves del agua (grifos, canillas)?	0	1	2	3
h. ¿Subir (meterse) y bajar (salir) de un automóvil?	0	1	2	3
i. ¿Caminar 3 kilometros?	0	1	2	3
j. ¿Participar en juegos y deportes como Ud. quisiera?	0	1	2	3

2. Cuanto **DOLOR** ha tenido por su enfermedad **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?** Por favor marque con una x en la línea de abajo para indicar cuánto dolor ha tenido:

SIN NINGUN DOLOR 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 EL PEOR DOLOR QUE SE PUEDA IMAGINAR

3. Considerando todas las formas en las que su artritis o enfermedad le afecta, por favor marque con una x en la línea de abajo lo que mejor describa como se siente en este momento:

MUY BIEN 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 MUY MAL

OTROS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

AGRADECIMIENTOS

- Dr. Juan Manuel Anaya
- Dra. Adriana Rojas Villarraga
- Dr. Rubén Darío Mantilla
- Dr. Ricardo Pineda Tamayo
- Dr. Juan Camilo Sarmiento
- A los pacientes
- A mis padres
- A mi familia
- A mis amigos.

Crear es CREAR

Miguel de Unamuno



BIBLIOGRAFÍA

The screenshot shows the website for the University of Rosario Library. At the top left is the university's logo and the text "UNIVERSIDAD DEL ROSARIO" and "Biblioteca". Below this is a navigation bar with links: "Quiénes Somos", "Herramientas de búsqueda", "Apoyo al aprendizaje", "Apoyo a la investigación", and "Transacciones en línea". The main content area features a search box titled "Sistema Integrado de Búsqueda" with a "Bases de datos" dropdown and a "Palabra Clave" input field. To the right of the search box is a "Nuevo Sistema Integrado de Búsqueda" section with a brief description and a diagram of search services. The diagram consists of overlapping circles labeled: "Periódicos", "Material impreso", "Libros", "Catálogo", "Repositorio", "Revistas", "Recursos electrónicos", "Artículos", and "Bases de datos". On the right side of the page, there are quick links for "Enlaces rápidos...", a search input field, and buttons for "En este sitio" and "En el Portal". Below these are promotional banners for a "Curso de inducción a la Biblioteca" and "Pagos en Línea". At the bottom right, there are social media icons for MoodleUR, Twitter, Facebook, and Renata.

GRACIAS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO