



RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ARTRITIS REUMATOIDE Y EL DESARROLLO DE HEMOFILIA ADQUIRIDA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

INVESTIGADORES

Miller Lasso Carlosama

Mayra Alejandra Perdomo Menjura

ASESORES:

Diana Buitrago MD

Jose Bareño MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización Epidemiología

Bogotá

2020

**RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ARTRITIS REUMATOIDE
Y EL DESARROLLO DE HEMOFILIA ADQUIRIDA, REVISIÓN SISTEMÁTICA**

INVESTIGADORES

Miller Lasso Carlosama

Mayra Alejandra Perdomo Menjura

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de
especialista en Epidemiología

Tutor Metodológico:

Diana Buitrago MD, - Jose Bareño MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Especialización Epidemiología
Bogotá

2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.2. JUSTIFICACIÓN	7
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. DEFINICIÓN	9
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	9
2.3. FISIOPATOLOGÍA	10
2.4. DIAGNÓSTICO	10
2.5. ARTRITIS REUMATOIDE	11
2.6. ANTICUERPOS MONOCLONALES	12
3. OBJETIVOS	14
3.1. OBJETIVO GENERAL	14
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4. METODOLOGÍA	15
4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	15
4.2. POBLACIÓN	15
4.3. TIPOS DE PARTICIPANTES	15
4.4. TIPOS DE MEDIDA DE RESULTADO	15
4.4.1. Desenlaces primarios	15
4.4.2. Desenlaces secundarios	15
4.5. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	16
4.5.1. Búsqueda electrónica	16
4.5.2. Selección de estudios	16
4.5.3. Extracción y manejo de datos	17
4.5.4. Evaluación del riesgo del sesgo en los estudios incluidos	17
4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
4.6.1. Criterios de inclusión	18
4.6.2. Criterios de exclusión	18
4.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	18
4.7.1. Tabla de Variables	19
4.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	20
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
6. RESULTADOS	22
7. DISCUSIÓN	24
8. CONCLUSIONES	25
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
10. ANEXOS	29
10.1 Anexo 1. BÚSQUEDAS	29
10.2 Anexo 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	29
10.3 Anexo 3. TABLA DE DESCRIPCIÓN DE ARTÍCULOS	30

RESUMEN

Introducción: La hemofilia es un trastorno de la coagulación infrecuente, clasificado como enfermedad rara. Se caracteriza por producir hemorragias leves hasta muy graves con alta mortalidad, muy relacionadas a enfermedades autoinmunes, enfermedad oncológicas sólidas y/o hematológicas, infecciosas y fármacos: entre estos, se pueden desarrollar también al uso de anticuerpos monoclonales en el contexto de tratamiento de otra enfermedad como lo es la artritis reumatoide: trastorno auto inmunitario que se produce cuando el sistema inmunitario ataca por error los tejidos del cuerpo, y su mayor complicación son las discapacidades físicas que esta enfermedad genera, por lo cual, su tratamiento es el pilar, y entre este encontramos los Anticuerpos Monoclonales. El objetivo es realizar una revisión sistemática, con el fin de actualizar sobre la evidencia disponible de la relación de hemofilia adquirida y uso de anticuerpos monoclonales en artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos EMBASE y PUBMED, para identificar artículos, desde 1986, cuando se autorizó su uso en Estados Unidos, en los idioma inglés y español. Se extrajeron datos sobre anticuerpos monoclonales usados en pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron hemofilia adquirida.

Resultados: Se seleccionaron 6 estudios, reportando hemofilia adquirida durante la terapia con anticuerpos monoclonales, dos recibieron rituximab, dos etarnecept, y los otros adalilumab y lentreolizumab, por un tiempo promedio de 86.1 (DE: 164) y rango de 2- 420 meses, por lo tanto, cuatro bioterapias diferentes indujeron hemofilia adquirida, y uno de ellos como complicación la muerte.

Discusión: Durante décadas se ha tratado de identificar las causas de la HA, entre las cuales, se encuentran enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias de la piel, virus de hepatitis B y C, enfermedades hematológicas y el uso de medicamentos, esta última, ha mostrado una fuerte asociación por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con Artritis Reumatoide.

Palabras claves: tiempo de tromboplastina parcial, Factor VIII, anticuerpos monoclonales, artritis reumatoide, hemofilia adquirida.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia is a rare coagulation disorder, classified as a rare disease. It is characterized by producing slight to very serious bleeding with high mortality, closely related to autoimmune diseases, diseases and solid and / or hematological, infectious drugs: among these, they can also develop to the use of monoclonal antibodies in the context of the treatment of other diseases such as rheumatoid arthritis: autoimmune disorder that occurs when the immune system mistakenly attacks the tissues of the body, and its greatest complication is the physical disability caused by this disease, therefore, its treatment is the main pillar, and among these we find the Antibodies monoclonic. The objective is to carry out a systematic review to update the available evidence of the relationship of acquired hemophilia and the use of monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis.

Methods: A search of the EMBASE and PUBMED databases was performed to identify articles since 1986, when their use was authorized in the United States, in the English and Spanish languages. Data on monoclonal antibodies used in rheumatoid arthritis patients who developed acquired hemophilia were extracted.

Results: Six studies were selected that reported on hemophilia acquired during monoclonal antibody therapy, two received rituximab, two etarnecept and the others adalilumab and lentrolizumab, for an average time of 86.1 (SD: 164) and a range of 2 to 420 months, therefore, four different biotherapies induced acquired hemophilia, and one of them as a complication of death.

Discussion: For decades, attempts have been made to identify the causes of HA, including autoimmune diseases, respiratory skin diseases, hepatitis B and C viruses, hematological diseases, and the use of medications. The latter has shown a strong association for the use of monoclonal antibodies in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: partial thromboplastin time, Factor VIII, monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis, acquired hemophilia.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemofilia adquirida (HA) es un desorden infrecuente de origen autoinmune por auto anticuerpos adquiridos específicos que inhiben los factores de la coagulación, siendo el factor VIII el más común (1, 2).

La HA, tiene una distribución bifásica, con un primer pico en mujeres jóvenes en postparto y segundo pico con edad promedio de presentación 65 años, se identificó que ciertas patologías como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus de inmunodeficiencia, y medicamentos como Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Rituximab, Tocilizumab, han sido la causa de la HA (1, 2).

El tratamiento de la HA está enfocado en el control de las hemorragias graves parcialmente controlables de manera transitoria con el concentrado de complejo protrombínico activado y factor VIIA recombinante; sin embargo, estos pacientes continúan con alto riesgo de hemorragias con necesidad del control y eliminación del inhibidor de los anticuerpos contra los factores de la coagulación (1, 3-5).

El tratamiento de primera línea más utilizado y recomendado se realiza con prednisolona y se puede asociar el uso de Ciclofosfamida a bajas dosis, como terapia de segunda elección, en caso de fracaso de las dos terapias mencionadas, se utilizará el Rituximab; El siguiente paso se trata de identificar el desencadenante de la formación de anticuerpos y así suprimir o manejar la hemorragia activa (1, 6-8).

La artritis reumatoide es un trastorno auto inmunitario que se produce cuando el sistema inmunitario ataca por error los tejidos del cuerpo, generando inflamación de las articulaciones produciendo dolor, deformidad, y dificultad para el movimiento, y en ocasiones ataca otras partes del cuerpo. Es una enfermedad crónica, con una baja frecuencia de curación espontánea, pero se consigue su control con el tratamiento, el

cual se combina con fisioterapia, fármacos anti-inflamatorios, antirreumáticos, en caso de no resolución, se utilizan los anticuerpos monoclonales (9).

Los anticuerpos monoclonales actúan inhibiendo procesos inflamatorios, al actuar inhibiendo el efecto pro inflamatorio del TNF- alfa en la artritis reumatoide, mediante la unión fragmento antigénico del Anticuerpo Monoclonal. Actualmente se comercializan el Adalimumab, Infliximab y Rituximab (6).

La HA es un reto diagnóstico, dado el vacío del conocimiento, por ser una enfermedad con baja incidencia y su asociación con nuevas causas como lo son los anticuerpos monoclonales, medicamentos usados en artritis reumatoide, lo cual hizo relevante realizar una revisión sistemática, con el fin de aportar evidencia que permita ser apoyo para los servicios de urgencias y hospitalización para disminuir los índices de morbimortalidad.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La hemofilia adquirida es una enfermedad de baja incidencia, sin embargo, con una gran morbilidad y mortalidad, en un rango de 8 a 22%, esto se refleja en relación al difícil diagnóstico clínico y etiológico, desconocimiento de algunas causas nuevas, como lo es, el uso de anticuerpos monoclonales, medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, sin embargo, se ha evidenciado que su uso termina produciendo HA (1).

Se realizó una revisión sistemática para describir el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con artritis reumatoide como causa de HA, con el fin de complementar los factores etiológicos y así mejorar el enfoque diagnóstico y contribuir a disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes (10).

Se realizó una búsqueda de evidencia sobre lo disponible de la HA donde se identificó su etiología, como es el uso de anticuerpos monoclonales y su asociación con

hemofilia adquirida, ampliando así el enfoque etiológico y conocimiento de los médicos de urgencias, internistas e intensivistas quienes son los primeros en tener contacto con estos pacientes.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación en el desarrollo de hemofilia adquirida con el uso de anticuerpos monoclonales, utilizados como tratamiento en artritis reumatoide, en pacientes mayores de 18 años?

P: Pacientes mayores de 18 años con Dx. artritis reumatoide

I: Uso de anticuerpos monoclonales: adalimumab, etanercept, Certolizumab, rituximab, tocilizumab

C: Uso de antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD),

O: desarrollo de hemofilia adquirida

T: Desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2019.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN

La HA es un desorden infrecuente de origen autoinmune por autoanticuerpos adquiridos específicos que inhiben los factores de la coagulación, siendo el factor VIII el más común. Se desarrolla con problemas hemorrágicos, como púrpura cutánea extensa y hemorragias internas (1).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La HA afecta principalmente a paciente frágiles y se asocia con una tasa de mortalidad alta, la cual oscila entre el 9% y 33%. La mortalidad es más frecuente en las primeras semanas después del evento hemorrágico y la tardía se relaciona con complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento inmunosupresor. La incidencia de este desorden se encuentra en el rango de 1 a 3 casos por millón de habitantes- año. Estas cifras deben ser vistas con precaución por los escasos de registros y a su vez por la complejidad del diagnóstico y la ausencia de sospecha clínica (3 - 11).

Tiene una distribución bifásica, con un primer pico en mujeres jóvenes en postparto y segundo pico con edad promedio de presentación 65 años, asociado a otras situaciones como enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, fármacos, enfermedades dermatológicas, el restante de los casos aprox. Del 50% de los casos no se encuentra causa subyacente. La enfermedad tiene una alta mortalidad asociada al sangrado y a la toxicidad del tratamiento, la tasa de mortalidad por sangrado se encuentra entre el 20% y 30%, pero puede ser hasta mayor de 40% si el paciente no recibe ningún tratamiento, el costo estimado por sangrado resuelto por paciente es de aproximadamente 30,000 dólares (1, 12-17).

2.3. FISIOPATOLOGÍA

La mayoría son anticuerpos policlonales IgG, particularmente subtipo IgG4 que neutralizan la acción procoagulante del factor; aunque se han descrito también anticuerpos IgM e IgA. La síntesis de inmunoglobulinas depende de la activación de células CD4 T específicas para el FVIII que estimulan a las células B para la síntesis del inhibidor. Los inhibidores de la HA son de tipo II con una cinética compleja que no permite una inhibición completa de la actividad del FVII. Dando inicio a fenómenos hemorrágicos secundarios de inicio súbito y de origen no claro en localización anormal en pacientes sin coagulopatías. Las causas que promueven al desarrollo de inhibidores no son bien conocidas, algunos investigadores han sugerido que los autoanticuerpos se desarrollan como consecuencia de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales poco conocidos, que provocan un desorden en la regulación autoinmune, otros autores asocian HA con la combinación de polimorfismo del gen del factor VIII con la presencia del alelo HLA-DRB (3, 11, 16, 18, 19).

2.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica en pacientes con el tiempo de tromboplastina activada parcial (TTPa) prolongado no justificado, con demás tiempos de coagulación y plaquetas normales, asociado a un sangrado anormal en cantidad o localización en paciente sin coagulopatía (3).

El Factor VIII, es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo que actúa como un cofactor en la vía intrínseca de la coagulación, sintetizado en múltiples tipos de células, primariamente por las células endoteliales del hígado como un heterodímero, la concentración del Factor VIII en la circulación es de aproximadamente 0.1 ug/ml, factores como estrógenos, embarazo, adrenalina, pueden aumentar la concentración del mismo (20).

La deficiencia de Factor VIII causa disfunción de la vía intrínseca, que a su vez reduce la generación de trombina, así produciendo hemorragias; el valor normal de actividad del Factor VIII suele expresarse en forma de porcentaje, es de 50% a 200 % del valor control o referencia del laboratorio (21).

Existen varios test de detección y cuantificación de auto anticuerpos inhibidores, siendo el más usado el método de Bethesda. Un TTPa prolongado sugiere déficit en los factores VIII, IX, XI o XII (vía intrínseca de la coagulación), El TTPa puede alargarse erróneamente en presencia de heparina en la muestra sanguínea, extracción lenta o difícil, error al mezclar la sangre con citrato, poliglobulia, hiperlipidemia, muestra hemolizada o icterica entre otros aspectos; TTPa que no se corrige al mezclarlo con plasma normal (prueba del inhibidor) sugiere la presencia de un inhibidor frente a un factor de la coagulación que actúa sobre el plasma problema como el normal (20 - 22).

El resultado de lo anterior es una presentación clínica que incluye desde hemorragias espontáneas mínimas a graves, de tejidos blandos en forma de equimosis o hematomas es muy común en la HA (80%); puede ser mucocutáneo, gastrointestinal, urogenital, pulmonar e intracraneal (23).

2.5. ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad crónica y sistémica en la que se inflaman las articulaciones, produciendo, dolor, dificultad para el movimiento, y si esta enfermedad no se controla lleva a la destrucción de las articulaciones, debido a la erosión del cartílago y hueso, produciendo deformidad, la cual progresa desde la periferia (articulaciones metacarpo falángicas e interfalángicas proximales) hacia las articulaciones más proximales, al igual puede tener afectación extraarticular, como anemia, fatiga, nódulos subcutáneos, pleuropericarditis, neuropatía, epiescleritis, esplenomegalia, síndrome sjogren, vasculitis y enfermedad renal (9).

El tratamiento de la AR, debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez, la recomendación es iniciar manejo con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), tan pronto como sea posible después del diagnóstico, en lugar de usar medicamentos como AINE y glucocorticoides, entre los DMARD, se encuentran los DMARD tradicionales y la terapia biológica, según el consenso de la sociedad española de reumatología la terapia biológica se usa en AR moderada a severa, debido al riesgo de padecer infecciones, linfomas, enfermedades vasculares y hematológicas (18).

2.6. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los Ac Monoclonales son proteínas que se unen a sustancias del cuerpo, inhibiendo procesos inflamatorios, son monoespecificos y homogeneos, se clasifican en cuatro (4) tipos: murinos, quimericos, humanizados y humanos. En la artritis reumatoide actúan inhibiendo el efecto pro inflamatorio del TNF- alfa, mediante la unión fragmento antigénico del anticuerpo monoclonal, entre ellos se encuentran adalimumab, etanercept, Certolizumab, rituximab, tocilizumab, a continuación, ampliaremos el conocimiento que se tiene acerca de estos medicamentos. (24).

Certolizumab es un inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa humano, mediante la unión fragmento antigénico del anticuerpo monoclonal, creando un enlace de alta afinidad comparado con otros agentes biológicos haciéndolo más segura, y muy potente significativamente al neutralizar TNF soluble comparado con Adalimumab o lfliximab, sin embargo, menor que Ertanercept (25).

Ertanercept, inhibe de forma competitiva la unión del FNT al RFNTD de superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por FNT provocando que FNT sea biológicamente inactivo. (25)

Adalimumab y Rituximab: se une especialmente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular, también modula la respuesta biológica inducida por el TNF, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. (25)

Tocilizumab: Se une a los receptores de IL6 tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Revisar sistemáticamente la relación del uso de anticuerpos monoclonales (adalimumab, etanercept, certolizumab, rituximab, tocilizumab), como tratamiento de artritis reumatoide y el desarrollo de hemofilia adquirida en pacientes mayores de 18 años.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los estudios encontrados en relación al tema.
- Determinar el número de estudios en relación a hemofilia adquirida y uso de anticuerpos monoclonales con artritis reumatoide.
- Revisar sistemáticamente la incidencia y mortalidad de HA en pacientes con AR, para determinar si existe una relación entre la asociación del uso de anticuerpos monoclonales y el desarrollo de hemofilia adquirida.

4. METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de síntesis, tipo revisión sistemática, además se registró la presente revisión en el protocolo próspero

4.2. POBLACIÓN

Incluyeron todo tipo de artículos producto de estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis, series de casos, reportes de caso, de pacientes que usaron anticuerpos monoclonales indicado como tratamiento en la artritis reumatoide y desarrollaron Hemofilia, desde al año 2000 hasta el año 2019, en los idiomas inglés y español.

4.3. TIPOS DE PARTICIPANTES

Se excluyeron aquellos que no se encontró el artículo y los cuales no tenían medidas de resultados.

4.4. TIPOS DE MEDIDA DE RESULTADO

4.4.1. Desenlaces primarios

Desarrollo de Hemofilia Adquirida

4.4.2. Desenlaces secundarios

Mortalidad de la HA.

Morbilidad de la HA.

Eventos secundarios asociados al uso de medicamentos

4.5. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.5.1. Búsqueda electrónica

Con la pregunta de investigación en formato PICO, se extrajeron los términos de búsqueda con los cuales se construyeron los algoritmos de búsqueda para las bases de datos PUBMED, COCHRANE y LILACS, desde el año 2000 hasta el año 2020, en el idioma inglés y español.

Además, se realizó búsqueda de literatura en congresos de reumatología como: el congreso colombiano de reumatología, Congreso nacional de reumatología. Se extendió la búsqueda con un instrumento de recolección, no hay búsqueda de la literatura gris (ver anexo 1). Adicionalmente, se tomaron otros artículos que se obtuvieron de la revisión realizada para desarrollar el marco teórico y artículos aportados por expertos en el tema (ver anexo 2).

4.5.2. Selección de estudios

Los investigadores M.L y M.P realizaron una lectura independiente de los títulos, seleccionaron aquellos que incluyeron los términos principales y los que se consideraron relevantes, porque respondieron la pregunta de investigación, realizaron una eliminación de duplicados, posteriormente revisaron los títulos y los resúmenes de todos los estudios identificados para determinar si cumplieron con los criterios de inclusión.

Se evaluaron los textos completos de los estudios seleccionados para confirmar su relevancia para la inclusión, por medio de la herramienta de análisis crítico de reporte de casos CARE.

4.5.3. Extracción y manejo de datos

La extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos autores M.L y M.P mediante el software Rayyan (Rayyan QCRI) (26), realizaron la extracción de la información de artículos originales, sobre los participantes, los métodos de asignación, el ocultamiento de la intervención, el cegamiento, las comparaciones de las intervenciones de interés, el número de participantes en cada brazo de intervención, y los resultados de los desenlaces primarios y secundarios. Adicionalmente, se registraron los motivos para la exclusión de los estudios potenciales. Cualquier desacuerdo fue resuelto mediante discusión de los autores M.L y M.P.

4.5.4. Evaluación del riesgo del sesgo en los estudios incluidos

Los autores de la revisión, evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante los criterios descritos en la herramienta The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias para Revisiones Sistemáticas de intervenciones (Higgins 2011) y según criterios AMSTAR-2 (27) Se consideraron siete dominios:

1. Generación de secuencia aleatoria.
2. Ocultamiento de la asignación.
3. Cegamiento de los participantes.
4. Cegamiento de la evaluación de los resultados.
5. Datos de resultados incompletos.
6. Informes selectivos.
7. Otros sesgos.

Se resolvió cualquier desacuerdo mediante discusión de los dos autores.

4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.6.1. Criterios de inclusión

Documento: Publicación en bases de datos o revistas médicas

Idioma: Inglés y español

Diseños: Observacionales descriptivos y analíticos, y ensayos clínicos

Geográfico: todo el mundo

Pacientes: Hemofilia adquirida

Uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con artritis reumatoide

Mayor de 18 años

4.6.2. Criterios de exclusión

Antecedentes de Hemofilia Primaria.

Antecedente de Hemofilia Adquirida.

Artículos que no describieron medidas de asociación.

4.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- Variable de filiación de los artículos
- Grado de recomendación del estudio
- Gradación de artículo
- Diseño de cada estudio
- Desarrollo de hemofilia adquirida
- Tipo de Ac monoclonales
- Artritis reumatoide

4.7.1. Tabla de Variables

Tabla 1. Variables

NOMBRE	CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN DE ESTUDIO	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN POR LA NATURALEZA	UNIDAD DE MEDIDA
VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS				
Edad	Variable independiente	Promedio o mediana de edad de los pacientes que participaron	Cualitativa	1: < 50 años 2: > 50 años
Sexo	Variable independiente	Distinguir entre hombre y mujer	Cualitativa	1: masculino 2: femenino
VARIABLES CLÍNICAS				
Artritis Reumatoide	Variable independiente	Enfermedad reumatológica que afecta el sistema osteoarticular	Cualitativa	1: No 2: Si
Idiopático	Variable Independiente	No tiene una causa clara	Cualitativa	1: No 2: Si
Cáncer	Variable Independiente. De confusión	Enfermedad en la que las células anormales se dividen sin control	Cualitativa	1: No 2: Si
Anticuerpos Monoclonales	Variable Independiente	Sustancia que sirve para curar una enfermedad	Cualitativa	1: No 2: Si
Tipo de anticuerpo monoclonal (FNT)	Variable independiente	medicamento biológico	Cualitativa nominal	1: Adalimumab 2: Etanercept 3: Certolizumab 4: Rituximab 5: Tocilizumab
Hemofilia	Variable dependiente	Alteración de tiempos de coagulación	Cualitativa	1: No 2: Si
Hospitalización	Variable dependiente	Necesidad de hospitalización por HA	Cualitativa nominal	1: 0 2: 1 a 3 días 3. ≥ 4 días 4. No aplica
Unidad de cuidados intensivos (UCI)	Variable dependiente	Necesidad de estancia en UCI por HA	Cualitativa nominal	1: 0 2: 1 a 3 días 3. ≥ 4 días 4. No aplica
Anemia aguda secundaria	Variable dependiente	Disenso de la hemoglobina a nivel menor de 13	Cualitativa	1: No 2: Si
Transfusiones de glóbulos rojos	Variable dependiente	Requerimiento de glóbulos rojos por anemia aguda	Cualitativa nominal	1: 0 2: 1 a 3 unidades

				3. ≥ 4 unidades
Transfusiones de plaquetas	Variable dependiente	Requerimiento de plaquetas	Cualitativa nominal	1: 0 2: 1 a 3 cups 3. ≥ 4 cups
VARIABLES DE DESCENLACES				
Muerte	Variable dependiente	Muerte secundaria a HA	Cualitativa	1: No 2: Si
Edad	Variable independiente	Promedio o mediana de edad de los pacientes que participaron	Cualitativa	1: < 50 años 2: > 50 años
Sexo	Variable independiente	Distinguir entre hombre y mujer	Cualitativa	1: masculino 2: femenino
Artritis Reumatoide	Variable independiente	Enfermedad reumatológica que afecta el sistema osteoarticular	Cualitativa	1: No 2: Si
Idiopático	Variable Independiente	No tiene una causa clara	Cualitativa	1: No 2: Si
Cáncer	Variable Independiente. De confusión	Enfermedad en la que las células anormales se dividen sin control	Cualitativa	1: No 2: Si
Anticuerpos Monoclonales	Variable Independiente	Sustancia que sirve para curar una enfermedad	Cualitativa	1: No 2: Si
Tipo de anticuerpo monoclonal (FNT)	Variable independiente	medicamento biológico	Cualitativa nominal	1: adalimumab etanercept 3: certolizumab 4: rituximab 5: tocilizumab
Hemofilia	Variable dependiente	Alteración de tiempos de coagulación	Cualitativa	1: No 2: Si

4.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Nivel de evidencia (1 sólida, 2 moderada, 3 limitada, 4 insuficiente)

Análisis cualitativo y clínico dado a la heterogeneidad de los estudios

Evaluación de la consistencia de los estudios, aplicabilidad, y la propuesta de recomendaciones a futuro

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

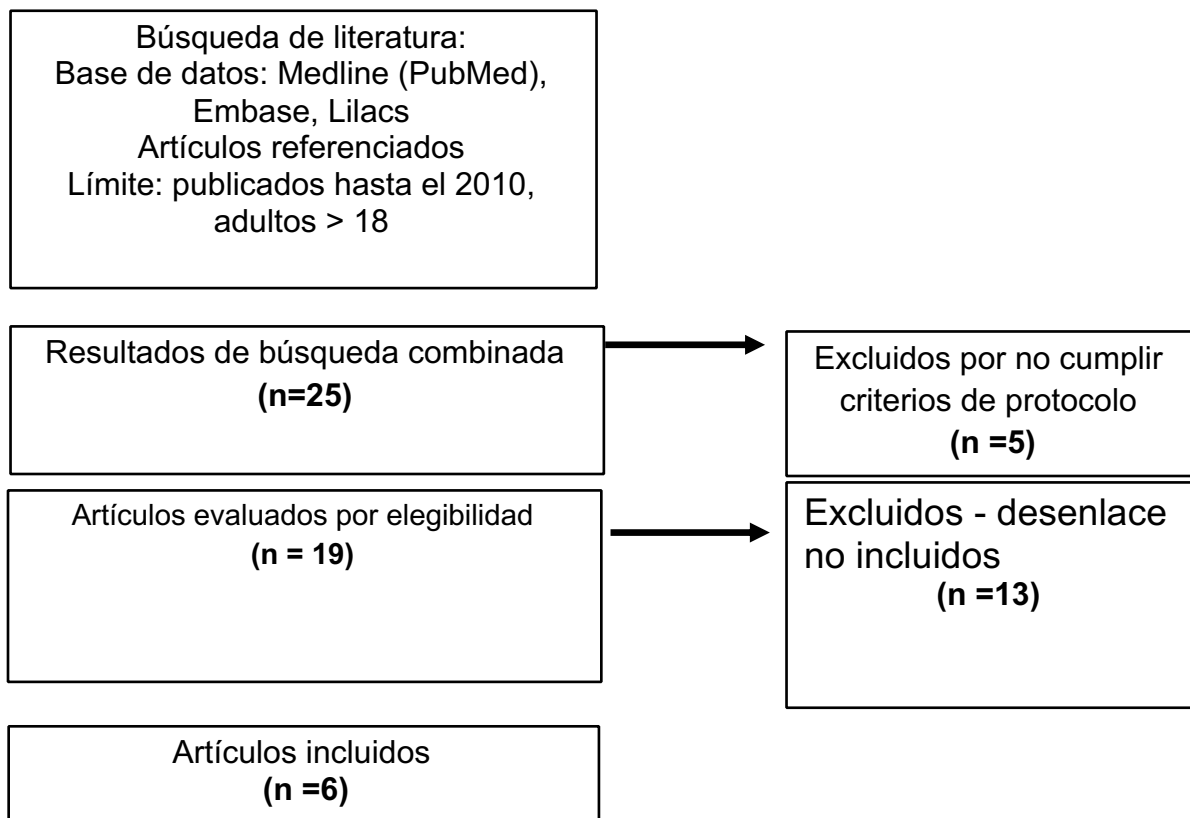
Conforme a la resolución No. 8430 de 1993 del ministerio de salud, por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo debido a que la fuente de información es secundaria y no se realizó intervención alguna en la población teniendo en cuenta que se trabajó sobre revisiones sistemáticas.

Adicionalmente se garantizó los principios de beneficencia, autonomía y justicia de la ética médica enfocados en la maximización de recursos. Esta investigación aportó importante evidencia para la toma de decisiones en pacientes con Artritis Reumatoide que usaron Anticuerpos monoclonales.

Ninguno de los autores declaró conflicto de interés.

6. RESULTADOS

Las estrategias iniciales del estudio identificaron un total de 25 estudios, estos fueron objetivo de sucesivos cribados, seleccionando 19 artículos, de los cuales 13, tenían un desenlace no incluido y por tal razón, solo 6 artículos cumplieron los criterios del protocolo. (Gráfico 1)



Se reportaron 6 pacientes, 4 mujeres y 2 no reportó el género, el promedio de edad fue de 65,6 (DE: 11.2), rango 47 -78 años; Los anticuerpos monoclonales que tuvieron este desenlace fueron en dos de ellos rituximab, dos etarnecept, y los otros adalimumab y lentrolizumab, por un tiempo promedio de 86.2 (DE: 164,4) rango 2 – 420 meses, El 66% de la población recibió terapia concomitante con metrotexate.

Las características clínicas más frecuente fue la diátesis hemorrágica, por la presencia de hematomas, la medición de niveles de FVIII y bethesda, en la cual se determinó que el 66% desarrollo hemofilia moderada, el 16% hemofilia leve, y uno 16.6% hemofilia grave, y uno (16.6%) de estos casos entre sus complicaciones reportó la mortalidad. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos

	Ghozlani and col	Olivero and col	Subha armona	Banse	Banse chrilsia	Braunet Brinset
Edad	66	61	78	66	47	76
anticuerpo antinuclear	Rituximab	rituximab	adalimumab	etanercept	etanercept	Lentrolizumab
Droga concomitante	Metrotexate	ciclofosfamida	metrotexatae, leflunomida, ciclosporia, aziatropina	metrotexat	infiximab abatecept	Metrotexate
Duración anticuerpo antinuclear	6 meses	2 meses	36 meses	420 meses	11 meses	42 meses
tipo de manifestación hemofilia	codo y rodilla caliente, punción rodilla: líquido hemático	hematoma catéter periférico	rash peteigual pies y hematomas	sangrado iliopsoas izquierdo	hematomas subcutáneos	Hematomas
Niveles FVIII, bethesda			22	12	45	12
Factor VIII, nivel %	7	2	3	1	<1	1
Tratamiento erradicación con el uso de anticuerpos anti factor VIII		metilprednisolona	ciclofosfamida	factor VIII - ciclofosfanda	prednisolona	glucocorticoide + ciclofosforina y rituximab
Tipo de estudio	reporte de caso	Reporte de caso	Reporte de caso	reporte de caso	reporte de caso	reporte de caso
Número participantes	1	1	1	1	1	1
Género		mujer	mujer	mujer	mujer	
Complicaciones			hematoma abdominal, HVDA, muerte			

7. DISCUSIÓN

Durante décadas se ha tratado de identificar las causas de la HA, entre las cuales se encuentran enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades de la piel, virus de hepatitis B y C, enfermedades hematológicas y el uso de medicamentos, los fármacos descritos en la literatura por ejemplo penicilina, sulfonamidas, fenitoína y otros como los agentes inmunomoduladores por ejemplo interferón y la fludarabina. (28 - 29)

Esta revisión abordó varias cuestiones interesantes, se confirmó que respecto a la edad, los pacientes de edad avanzada tienen una mayor tasa de mortalidad, pero esto no está relacionado con el factor VIII, pero también demostró que los niveles están asociados con el desarrollo de complicaciones. Las razones para la producción de autoanticuerpos con factor VIII en un individuo en particular no están claras, con un componente genético y ambiental, que pueden implicar la presencia de ciertos polimorfismos genéticos por ejemplo HLA, CTLA4 y/o linfocitos TCDA4 + autorreactivos. (30 - 31)

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la más frecuente fue la diátesis hemorrágica, pero es de aclarar que esta se resuelve después de la interrupción de la droga ofensiva; Se determinó que los anticuerpos monoclonales como etarcept y rituximab, usados en la artritis reumatoide generaron mayores complicaciones como lo fue la hemofilia adquirida. (32- 34)

La mortalidad se confirma, pese a que los datos son escasos, sin embargo, esto se evidencia por la baja incidencia de la enfermedad

8. CONCLUSIONES

HA, es una enfermedad rara asociado a complicaciones hemorrágicas, que son grave incluso letales, entre las causas que lo desarrollan se encontró Los anticuerpos monoclonales usados para el manejo de la artritis reumatoide, los cuales muestran asociación con el desarrollo de HA. Además, se reporta una mortalidad alta, a pesar de la baja incidencia de la enfermedad.

Estos resultados proporcionan una justificación para el uso racional de estos fármacos en pacientes con artritis reumatoide. No obstante, es necesario un mayor número de estudios para aumentar la validez. Y recomendamos búsquedas más exhaustivas que requieran más estudios en otros idiomas diferentes al español e inglés.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado J, Jiménez-Yuste V H-NF, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-análisis focused on terapia and prognostic factors. *Br J Haematol*; 2003. p. 21–35
2. Bastida JM C-MM, Lopez-Cadenas F VV, Merchán S, Santos-Montón C, González-Calle D, Carrillo J MA, Torres-Hernández JA, González M, Martín-Herrero F, Pabón, P G-PJ. *Medicine (Baltimore)*; 2017 Nov;96(47): e8669.
3. Huth-Kuñe A BF, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
4. S. Sa. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004; 10: 169-73.
5. Abshire T KG. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 898-902.
6. Ruiz, Moreno L, Vega. Anticuerpos Monoclonales Terapeuticos. *Genoma España*; diciembre 2007.
7. D’Arena G GE, di Minno MN, Musto P, di Minno G. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus.*2016;14:255–61.
8. M.E. Mingot-Castellano NR, Rodriguez F J, et al. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento.: *Med Clin (Barc.)*; 2017;148(7):314–322
9. B., Combe CL, J. Morel. artritis reumatoide del adulto: epidemiologia, clínica y diagnóstico, aparato locomotor, 2015 –12–01, vol.48 número 4, paginas 1–17
10. Giangrande P. HEMOFILIA ADQUIRIDA. Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre Oxford, Reino Unido; Noviembre de 2012.
11. Conte LG FM, Aravena RP GG, Araos DH, Cuneo VM. Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo anti linfocito B. *Rev. Med. Chilena*. 2011;139:357-361.
12. Collins PW CE, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organization.* ; 2013;162:758–73.
13. Sborov DW R, GM. Acquired hemophilia A: a current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol*; 2012;10:19–27
14. Franchini M CF, Nicolini N VD, Manzato F, Baudo F. Druginduced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit.* ; 2007;13:RA55–61.
15. Shetty SD GK. Challenges and open issues in the management of acquired hemophilia A (AHA). *Blood Cells Mol Dis.* ; 2015;54:275–80.
16. VD. A. Hemofilia A adquirida. *Revista cubana de hematología*; 2010;26:174-185

17. Actor MA HK, K. C-S. Role of B Cells in Breaking and Maintaining Tolerance to Clotting Factor VIII in Congenital and Acquired Hemophilia A. *Antibodies* 2014;3:192-204
18. Tiede A ER, Czwalinna A, Miesbach W, Scharrer I, Ganser A. Acquired haemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. *Ann Hematol.* 2010;89:607–12.
19. Sakurai Y TTAHA. A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder. *Journal of Immunology Research* 2014;320674:1-10.
20. inhibitors. SMFV. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26:195–203.
21. Tiede A ER, Czwalinna A, Miesbach W, Scharrer I, Ganser A. Acquired haemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. . *Ann Hematol.* ; 2010;89:607–12.
22. RE. A. Interpretación práctica de la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada. *Ed Cont Lab Clín* 2012;15:1-10
23. Sborov DW RG. Acquired Hemophilia A: A Current Review of Autoantibody Disease. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2012;10:19-27.
24. Jesus Tornero Molina RSSyC. Actualización del documento de consenso de la sociedad española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide, *Reumal clin* 2010;6(1): 23 – 36.
25. Pasut, G. Pegylation of Biological Molecules and Potential Benefits: Pharmacological Properties of Certolizumab Pegol, *BioDrugs* (2014) 28 (Suppl 1):S15–S23
26. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
27. Shea BJ y Col. *BMJ*. AMSTAR-2. Herramient de evaluacion critica de revisiones tematicas de estudios de intervenciones de salud, 2017, 348j.4008,
28. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80(1):55-63. doi:10.1002/ajh.20390
29. Sborov DW, Rodgers GM. Acquired hemophilia a: a current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(1):19-27.
30. Mahendra A, Padiolleau-Lefevre S, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. Do proteolytic antibodies complete the panoply of the autoimmune response in acquired haemophilia A?. *Br J Haematol.* 2012;156(1):3-12. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08890.x
31. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003;121(1):21-35. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x

32. Banse C, Benhamou Y, Lequerré T, Le Cam-Duchez V, Lévesque H, Vittecoq O. Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82(3):200-202. doi:10.1016/j.jbspin.2014.12.003
33. Banse C, Benhamou Y, Lequerré T, Le Cam-Duchez V, Lévesque H, Vittecoq O. Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82(3):200-202. doi:10.1016/j.jbspin.2014.12.003
34. Oliveira B, Arkfeld DG, Weitz IC, Shinada S, Ehresmann G. Successful rituximab therapy of acquired factor VIII inhibitor in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(2):89-91. doi:10.1097/01.rhu.0000260656.05638.f7

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1. BÚSQUEDAS

1. ("haemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))):
2. (("haemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields]) AND ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "antibodies, monoclonal"[All Fields])) AND systematic[sb]
3. ("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh] AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]
4. ("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh] AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh])

10.2 Anexo 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

EC: Ensayo clínico, CC: casos y controles, RC reporte de caso o caso.

Referencia de estudio: _____
Nivel de selección: Título ____ Resumen _____ Texto _____

Criterios de selección:

Pacientes

¿Se estudia a pacientes con hemofilia adquirida? Sí __ No __

¿Pacientes mayores de 18 años? Sí __ No __

Intervención:

¿Paciente recibió algún anticuerpo monoclonal? Sí __ No __

Eventos

¿Se excluye a pacientes con antecedentes de hemofilia? Sí __ No __

Diseño:

Tipo de estudio: EC__ CC__ RC__

10.3 Anexo 3. TABLA DE DESCRIPCIÓN DE ARTÍCULOS

	NOMBRE	AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	INCLUSION EN REVISION
1	Targeting Acquired Hemophilia A with Rheumatoid Arthritis by a Rituximab Shot: A Case Report and Review of the Literature.	Ghozlani I et al.	2018	Am J Case Rep	Reporte de caso	SI
2	Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report.	Drobiecki A et al.	2013	Blood Coagul Fibrinolysis	Reporte de caso	NO
3	Successful rituximab therapy of acquired factor VIII inhibitor in a patient with rheumatoid arthritis.	Oliveira B, Arkfeld DG et al.	2007	J Clin Rheumatol	Reporte de caso	SI
4	RD-05, a novel anti-CD154 antibody, efficiently inhibits generation of anti-drug without the risk of thrombus formation in non-human primates.	Lee JI, Choi YJ et al.	2018	Biochem Biophys Res Commun	Reporte de caso	NO
5	War against Ourselves.	Waldholz M et al.	2017	Sci Am.	Reporte de caso	NO
6	Acquired hemophilia A and fulminant diabetes mellitus possibly caused by adalimumab in a patient with psoriatic arthritis.	Yamaguchi T, Itoh M et al.	2017	J Dermatol.	Reporte de caso	NO
7	Anti-TNF- α therapy prevents the recurrence of joint bleeding in haemophilia and arthritis.	Melchiorre D, Morfini M et al	2014	Rheumatology (Oxford)	Reporte de caso	NO
8	Fatal acquired hemophilia A in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab.	Arthanari S, Ahmad H et al	2012	J Clin Rheumatol	Reporte de caso	SI
9	Treatment of erythrodermic psoriasis in HCV+ patient with adalimumab.	Richetta AG, Maiani E et al	2009	Dermatol Ther	Reporte de caso	NO
10	Acquired hemophilia, rheumatoid arthritis, and TNF α antagonists: Comment on the article	Brinster A, Bertrand MA et al	2015	Joint Bone Spine	Reporte de caso	SI
11	Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis.	Banse et al.	2015	Joint Bone Spine	Reporte de caso	SI
12	Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab.	Suzuki K, Matsumoto T et al	2019	Int J Hematol	Reporte de caso	NO

13	Successful management of recurrent bleeding with tocilizumab in an acquired hemophilia	Hashimoto A et al		Rinsho Ketsueki	Reporte de caso	NO
14	A patient with rheumatoid arthritis [Pharmacovigilance update]	Livio F et al	2018	Rev Med Suisse	Reporte de caso	NO
15	Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab	Nishida S et al	2011	Mod Rheumatol	Reporte de caso	NO
16	Pregnancy Outcomes Reported During the 13-Year TREAT Registry: A Descriptive Report.	Lichtenstein GR et al	2018	Am J Gastroenterol	Reporte de caso	NO
17	Vedolizumab Treatment for Ulcerative Colitis in an Elderly Multimorbid Patient with Hemophilia A.	Schäffler H et al	2017	Case Rep Gastroenterol.	Reporte de caso	NO
18	Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis.	Banse C et al	2015	Joint Bone Spine	Reporte de caso	NO
19	Rituximab in the treatment of acquired haemophilia A in a patient with polymyalgia rheumatica	Braunert L et al	2010	Hamostaseologie	Reporte de caso	NO