

Perfiles de Dolor y Calidad de Vida en Pacientes Colombianos con diagnóstico de Artritis Reumatoide: Un Análisis Mixto por Clusters

Autor: Juan Manuel Cotte Cabarcas

Asesores: Nicolás Molano, Juan Manuel Anaya y Adriana Rojas

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
2017

Perfiles de Dolor y Calidad de Vida en Pacientes Colombianos con diagnóstico de Artritis Reumatoide: Un Análisis Mixto por Clusters
Pain Profiles in Colombian Patients with Rheumatoid Arthritis: A Mixed Cluster Analysis

Trabajo de Investigación para optar por el título de especialista en epidemiología:

Autor:

Juan Manuel Cotte Cabarcas
Asistente de Investigación Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
Correo electrónico: juan.cotte@urosario.edu.co

Tutor Metodológico:

Nicolás Molano

Asesores Temáticos:

Juan Manuel Anaya y Adriana Rojas

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
2017

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
1.1. Planteamiento del Problema.....	7
1.2. Justificación del Problema.....	8
1.3. Pregunta de Investigación	9
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1. Definición y epidemiología de la Artritis Reumatoide	10
2.2. Factores asociados al dolor en pacientes con Artritis Reumatoide.....	10
2.3. Manejo de dolor en Artritis Reumatoide	12
2.4. Control de dolor y pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide	14
2.5. Escalas para medir dolor y calidad de vida en Artritis Reumatoide	15
3. HIPÓTESIS.....	16
4. OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo General	16
4.2. Objetivos Específicos.....	16
5. METODOLOGÍA.....	17
5.1. Enfoque Metodológico y Tipo de Estudio	17
5.2. Población	17
5.3. Descripción de las Variables	18
5.3.1. Diagrama de Variables.....	19
5.3.2. Tabla de Variables	19
5.4. Técnicas de Recolección de Información	19
5.5. Control de Errores y Sesgos.....	20
5.6. Técnicas de Procesamiento y Análisis de Datos	21
5.7. Presupuesto.....	23
5.8. Cronograma.....	23
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
7. RESULTADOS	25
7.1. Características de la Población.....	25
7.2. Proporción de Pacientes con Dolor	27
7.3. Descripción Perfiles de Dolor Obtenidos en el Estudio	27
8. DISCUSIÓN.....	37
9. CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	42
ANEXOS	47

RESUMEN

Introducción/Objetivo: El dolor es considerado como un factor crítico para la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide y se ha asociado a un aumento de la mortalidad. El presente estudio busca identificar diferentes perfiles de dolor en relación con la calidad de vida en pacientes colombianos con artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal con 1395 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, pertenecientes a una Clínica de Reumatología. Se analizaron dolor y calidad de vida de estos pacientes utilizando el EuroQoL y con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis mixto por clusters basado en análisis factorial múltiple y análisis de clusters por k-medias, con el objetivo de resumir grupos de variables relacionadas. **Resultados:** La población a estudio estaba conformada por más mujeres que hombres, en su gran mayoría procedentes de niveles socioeconómicos bajos y medios. Se identificaron 4 perfiles de dolor con niveles variables de dolor y compromiso de la calidad de vida. Se utilizó el perfil con mayor proporción de pacientes con dolor severo (perfil 2) como grupo de referencia. Al comparar los pacientes de este perfil con los que presentaban menor dolor y compromiso de la calidad de vida (perfil 4) se identificó que el perfil de más dolor se asoció más con ser mujer, tener una mayor edad y tener un bajo nivel educativo. También se encontraron asociaciones significativas, para ciertos esquemas de tratamiento y enfermedades crónicas. **Conclusión:** Es importante identificar las diferentes presentaciones de dolor en pacientes con artritis reumatoide con miras a optimizar su manejo y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: enfermedades reumáticas, EuroQoL, antirreumáticos, medicina preventiva, enfermedad crónica

ABSTRACT

Background/Purpose: Pain is often regarded as a critical factor related to quality of life by patients with Rheumatoid Arthritis and has been associated with increased mortality. The aim of this study was to identify different pain profiles in association to the quality of life in Colombian patients. **Methods:** This was a cross-sectional study involving 1395 patients with diagnosis of rheumatoid arthritis, from a specialized rheumatology center in Colombia. A mixed-cluster analysis based on multivariate descriptive methods, multiple factor analysis and k-means cluster analysis, was done to summarize sets of related variables. The variables used for the cluster analysis were the five dimensions of the EuroQoL, the Visual Analog Scale of the EuroQoL and the EuroQoL index value. **Results:** Four pain profiles were identified with varying degrees of pain and compromise on quality of life. The profile with highest proportion of patients with severe pain (Profile 2) was used as the main reference group. When compared with the patients with the least compromise of their quality of life as well as pain (Profile 4) these patients were older, with a higher proportion of females, and a lower education level. Also, they used significantly less methotrexate, and significantly more oral glucocorticoids and biologic therapy. Patients in Profile 2 had significantly more Fibromyalgia, Cardiovascular Disease and Diabetes, and a higher CDAI and DAS-28. **Conclusion:** These findings highlight the importance of personalized medicine, which may translate into better outcomes for patients, through the identification different pain profiles which may benefit from specific therapeutic approaches.

Keywords: rheumatic diseases, EuroQoL, antirheumatic agents, preventive medicine, chronic disease

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del Problema

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, sistémica y de etiología compleja. Esta patología es la artropatía inflamatoria más común en el mundo y tiene una preferencia por pequeñas y medianas articulaciones (1). Sin embargo, dado su compromiso autoinmune sistémico, puede estar acompañada de manifestaciones extraarticulares, siendo la más relevante la enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide (2,3). Esta patología afecta alrededor del 0,5% de la población colombiana y se presenta más en mujeres que en hombres con una relación de 5,2 a 1 (4).

Esta enfermedad se asocia a un grado importante de discapacidad y compromiso de la calidad de vida (CdV). Esto se ve reflejado en el hecho que, a pesar de tener una prevalencia baja, la AR es la condición número 42 en su grado de contribución a la discapacidad en el mundo, ubicándose en el mismo nivel de condiciones como la malaria y la deficiencia de yodo. Por otra parte, a pesar del desarrollo sin precedentes de nuevas terapias para la AR en las últimas décadas, los DALYs (Años de Vida Ajustados a Discapacidad, por su sigla en inglés) atribuidos a AR han aumentado significativamente entre 1990 a 2010, de un valor de 3,3 millones a 4,8 millones (4). Es decir, estas nuevas terapias no se han traducido en claros beneficios para los pacientes en lo correspondiente a discapacidad.

El dolor es uno de los síntomas más importantes, asociados a esta patología y su presencia se ha asociado a un mayor grado de discapacidad (5), fatiga (6), depresión (7) y una mayor mortalidad (8). En la mayoría de los casos, el manejo del mismo va ligado al manejo de la inflamación con el uso de glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés) de tipo sintético o biológico (1). Sin embargo, el dolor en pacientes con AR no siempre se

relaciona a la grado de actividad inflamatoria de la enfermedad, y existen múltiples mecanismos que pueden generar dolor en los pacientes (6,9).

Algunos estudios, han demostrado que un porcentaje cercano al 50% de los pacientes con AR presentan dolor, a pesar de que únicamente 30% presentan inflamación detectable al examen físico (6), es decir un porcentaje importante de pacientes presenta dolor en ausencia de actividad clínica de la enfermedad. Lo anterior toma importancia, debido a que está demostrado, que a pesar de la ausencia de inflamación, la presencia de dolor confiere un aumento de la mortalidad en los pacientes con AR (8), y en muchos casos el manejo de dolor en estos puede ser todo un reto para el clínico.

Además, es importante considerar que el dolor tiene un efecto negativo en la CdV y la presencia del mismo se puede asociar a un alto grado de limitación funcional y otras complicaciones, físicas y psicológicas, en estos pacientes (5,10,11). Esto hace que el manejo del dolor independiente de si se asocia o no a inflamación sea una prioridad. Sin embargo, es importante identificar características propias de los pacientes, y diseñar herramientas, que permitan identificar cual es la modalidad terapéutica que beneficia más a determinado tipo de paciente.

Dentro del presente estudio, se busca identificar perfiles de dolor en relación con el grado de compromiso de CdV de los pacientes. Esto, con miras a caracterizar cada uno de estos grupos y conocer si existen condiciones que estén precipitando la presencia o ausencia de dolor en ciertos pacientes.

1.2. Justificación del Problema

Con la identificación de perfiles de dolor, se abre la posibilidad de poder manejar a los pacientes con AR, de una forma más personalizada. Esto busca mejores desenlaces para los pacientes, y a largo plazo se pueden disminuir costos para el sistema. Además de esto, para el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes

(CREA), se presenta como una oportunidad de generar conocimiento, que puede beneficiar a la población colombiana que padece AR.

En cuanto a los mejores desenlaces para los pacientes, hay que considerar que un adecuado manejo de dolor se puede traducir en una disminución de incapacidades laborales, disminución de discapacidad a largo plazo, menor prevalencia de depresión y menos mortalidad. Además de esto, se puede disminuir el uso innecesario de medicamentos que tienen múltiples efectos adversos y que pueden afectar su salud.

Con respecto a los beneficios para el sistema, nuevamente se menciona la disminución de incapacidades laborales y una importante disminución de costos asociada a prescripción de tratamientos innecesarios. Además de esto, hay que considerar los costos que puede generar un paciente por complicaciones secundarias a una AR mal controlada como eventos cardiovasculares, requerimiento de intervenciones quirúrgicas y discapacidad permanente.

Por último, para ArtMédica IPS, centro especializado en el manejo de enfermedades reumatológicas del cual salieron los pacientes para el presente estudio, es una oportunidad de caracterizar la población de pacientes con AR de la institución. Con esto, se pueden obtener resultados que pueden servir para diseñar estrategias que se traduzcan en una mejor utilización de recursos dentro de la institución y mejores desenlaces para los pacientes de la misma. Además, como se mencionó inicialmente, es una oportunidad de generar conocimiento, en alianza con el CREA, en un área donde todavía no existe mucha evidencia y que puede llegar a impactar pacientes de todo el país y en otras partes del mundo.

1.3. Pregunta de Investigación

¿Existen diferentes perfiles de dolor asociados al compromiso de la calidad de vida, en pacientes colombianos con artritis reumatoide?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición y epidemiología de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es la artropatía inflamatoria más común en el mundo. Esta se caracteriza por ser una enfermedad crónica, autoinmune, sistémica y de etiología compleja, que ataca predominantemente las articulaciones periféricas. Esta patología se asocia con la presencia de autoanticuerpos circulantes en sangre, específicamente el Factor Reumatoide y los anticuerpos anticitrulina (anti-CCP). Dado que su compromiso autoinmune es sistémico, puede estar acompañada de manifestaciones extraarticulares, siendo la más relevante la enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide. De acuerdo con lo anterior la artritis reumatoide es una causa importante de discapacidad y morbilidad en el mundo (1,2).

En población latinoamericana, de acuerdo con los estudios disponibles, se ha observado que prevalencia que oscila entre 0.01% y 0.5% y al igual que la gran mayoría de enfermedades autoinmunes se presenta más en mujeres que en hombres. En Colombia, se ha observado una relación 5,2 mujeres por cada hombre para esta enfermedad (4).

2.2. Factores asociados al dolor en pacientes con Artritis Reumatoide

Se ha observado que factores como el sobrepeso, alteraciones del patrón de sueño, fatiga y la presencia concomitante de fibromialgia y trastornos psiquiátricos, como depresión, se han asociado a una mayor percepción de dolor y una disminución de la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide (5,6,12,13). Con respecto a factores inherentes a la enfermedad un estudio encontró que la seropositividad para anti-CCP, el compromiso simétrico y un número bajo de articulaciones dolorosas al

examen físico, se asociaban a un buen pronóstico para una mejoría satisfactoria del dolor, definida como una disminución mayor a 30mm en la escala visual análoga (14).

De igual manera se han identificado marcadores serológicos como los niveles de vitamina D que se correlacionan de manera inversa con los índices de actividad de la enfermedad, es decir a menores niveles de vitamina D existe una mayor actividad articular inflamatoria, lo que se puede ver asociado a mayor dolor. Esta correlación se vio para el DAS28, el conteo articular inflamatorio y la PCR (15). Sin embargo, no se estudió la correlación de manera directa con el dolor en paciente con Artritis Reumatoide. Por otra parte, varios estudios han demostrado que la utilización de marcadores de inflamación, como la VSG y la PCR, no se correlacionan tanto con el pronóstico de la enfermedad como la autoclinimetría (16). Con respecto a otros factores importantes, se ha observado que la aceptación temprana de la enfermedad y un adecuado proceso adaptativo a la misma, se ha asociado con un menor grado de dolor y mejor funcionalidad en pacientes con Artritis Reumatoide (17).

Otro estudio de corte transversal realizado en Medellín, donde se le aplicó el SF-36 a 112 pacientes con AR, mostro que los pacientes con peores puntajes en el dominio de dolor, eran aquellos que eran sedentarios y en los que coexistía la presencia de obesidad y sobrepeso, al igual que la presencia de mejores puntajes en las mujeres que en los hombres. En este estudio no se demostraron diferencias significativas para otras variables como edad, nivel de escolaridad, estrato socioeconómico o satisfacción con el ingreso. Sin embargo, el estudio si evidencio mejores puntajes en el dominio de dolor en asociación con más años de evolución de la enfermedad, hecho que se atribuyó a un afrontamiento adaptativo del dolor en estos pacientes (18).

2.3. Manejo de dolor en Artritis Reumatoide

El manejo del dolor en los pacientes con AR está condicionado, en primer lugar, por un adecuado manejo de la actividad inflamatoria de la enfermedad. Para lograr este objetivo, los medicamentos de primera línea son los medicamentos modificadores de la enfermedad (*DMARDs*, por sus siglas en ingles) (19). De este grupo de medicamentos, el Metotrexate es el más utilizado y debe ser parte del tratamiento de todos los pacientes con AR, en los que no existan contraindicaciones ni efectos adversos intolerables relacionados con el uso del mismo (20). Para los pacientes que no responden a este medicamento en monoterapia existen, además, otras opciones terapéuticas que incluyen el uso de otros de *DMARDs* en monoterapia o en diferentes combinaciones, los *DMARDs* biológicos y el uso de glucocorticoides para el control agudo de la inflamación. Es importante tener en cuenta que el uso de estos medicamentos debe ser realizado bajo la supervisión de un médico, idealmente reumatólogo, con miras a disminuir la aparición de efectos adversos o diagnosticarlos tempranamente en caso que se presenten (21).

A pesar de que los tratamientos dirigidos hacia la etiología de la enfermedad, *DMARDs* sintéticos o biológicos, son los tratamientos de primera línea para la AR, y han mostrado se asocian con mejoría de la inflamación, las deformidades asociadas y el dolor, estas terapias por lo general no son suficientes para el control del dolor y es importante considerar otros grupos de medicamentos y terapias no farmacológicas (19). A continuación, se muestra una tabla con las diferentes opciones farmacológicas que pueden complementar la terapia con *DMARDs* para manejar el dolor y mejorar la función física del paciente con AR:

Tabla 1. Medicamentos complementarios para el manejo del dolor en pacientes con AR

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
AINES tópicos
Acetaminofén
Ungüento de Capsaicina
Opioides
Antidepresivos (Tricíclicos o Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina)
Relajantes Musculares y Benzodiacepinas
Anticonvulsivantes (Gabapentina y Pregabalina)

Con respecto a las medidas no farmacológicas, se recomienda que todos los pacientes con AR realicen actividad física, que puede incluir actividades como caminata, montar bicicleta o actividades acuáticas, ya que estas mejoran capacidad aeróbica. Además de esto, es importante que todos los pacientes realicen entrenamiento de fuerza para mejorar su función física (19). Otros tipos de ejercicio que se han estudiado para el manejo del dolor en estos pacientes son el Taichí y el yoga, los cuales se han asociado con mejoría del dolor y de la función física de los pacientes con AR y son modalidades terapéuticas que son seguras para estos (22,23).

Otras modalidades terapéuticas, sobre las cuales ha ido apareciendo nueva evidencia son las intervenciones psicosociales, particularmente la terapia cognitivo comportamental. Esta última ha demostrado ser una forma efectiva de tratamiento de dolor en pacientes con AR, particularmente en los que tienen historia previa de depresión, y sus beneficios aumentan si se instaura tempranamente para el manejo de la enfermedad (10). De igual manera, se ha evidenciado que en pacientes con diagnóstico temprano de AR, el uso de medidas no farmacológicas para mejorar el grado de discapacidad y la salud mental se asocia a un menor grado de falla en la respuesta a la terapia con *DMARDs* (24).

Por último, hay otro grupo de intervenciones no farmacológicas que han sido empleadas para el manejo de dolor en AR, pero que no han sido estudiadas o sobre las que no hay evidencia concluyente. Estas incluyen acupuntura, meditación, productos homeopáticos (a base de hierbas) y masajes (19).

2.4. Control de dolor y pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide

El dolor es un factor de mal pronóstico en los pacientes con AR, y existe un amplio número de artículos en la literatura que han documentado esta asociación. Con respecto a la mortalidad de los pacientes con AR, está demostrado que la presencia de dolor, al igual que el tabaquismo, el sedentarismo y una pobre función física se asocian con un aumento de la mortalidad a 5 años. En este estudio el *Hazard Ratio* (HR) a 5 años en pacientes que padecían dolor era de 2.2 veces al compararse con pacientes sin dolor (8).

En cuanto al costo en discapacidad asociado a la AR, un estudio que caracterizó la carga global de distintas enfermedades, identificó que la AR era la condición número 42 que más contribuía a años de vida con discapacidad (YLD por su sigla en inglés) en el mundo de una lista de 291 enfermedades. Esto se relaciona con el hecho que, para el año 2010, la AR era responsable de 4.8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs por su sigla en inglés). Esta cifra representa un aumento de 1.5 millones de DALYs con respecto al año 1990, hecho que se puede explicar por el crecimiento poblacional, pero que llama la atención teniendo en cuenta los avances que ha habido en los últimos años en el manejo de la AR (25).

Otro hallazgo importante documentado en la literatura, es el hecho que un aumento en los puntajes de dolor, en un periodo de un año, se asocia con la aparición limitación funcional. Además, la probabilidad de aparición de limitación funcional a un año crece proporcional al aumento en los puntajes de dolor (26). De igual manera en lo correspondiente a síntomas afectivos, está demostrado que el hecho de

reportar un alto dolor, medido con la escala visual análoga (EVA), se asocia a un mayor número de síntomas afectivos negativos en la población con AR (27).

2.5. Escalas para medir dolor y calidad de vida en Artritis Reumatoide

Con respecto a la medición del grado de dolor, compromiso de la calidad de vida y discapacidad, hay que resaltar que los cuestionarios que evalúan desenlaces reportados por el paciente son una herramienta útil para el manejo de pacientes con AR (28). De estos cuestionarios, el EuroQoL es uno de los más empleados en la práctica clínica para evaluación de la calidad de vida en pacientes con AR y esta validado en varias poblaciones, incluyendo la colombiana. En el EuroQoL, que está compuesto de cinco dimensiones, se evalúa el grado de dolor reportado por el paciente en una escala de severidad que va desde la ausencia de dolor hasta dolor severo en versiones de 3 y 5 categorías de dolor. Esta escala le solicita al paciente que valore su dolor en el momento del diligenciamiento de la misma (29,30).

Otra medida cualitativa de dolor utilizada comúnmente en pacientes con AR, es el componente de dolor de la Escala para medir el impacto de la artritis (AIMS 2 por su sigla en inglés). Esta escala mide intensidad de dolor en el último mes en 5 niveles (desde ausente hasta severo), frecuencia de dolor severo, localización y grado de rigidez matinal. Por otro lado, están las medidas numéricas de dolor donde las más utilizadas son la escala de calificación numérica, donde se le pide al paciente que califique su dolor de 0 a 10, donde 0 es la ausencia de dolor y 10 es el peor dolor de la vida (26), y la EVA donde se le pide al paciente que marque su grado de dolor sobre una línea recta donde un extremo representa la escala de dolor y el contrario dolor muy severo (27).

3. HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna: Existen diferentes perfiles de dolor de acuerdo con el impacto en la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide que ameritan diferentes intervenciones y enfoques diferenciales.

Hipótesis Nula: No existen diferentes perfiles de dolor de acuerdo con el impacto en la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide que ameritan diferentes intervenciones y enfoques diferenciales.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar si existen perfiles de dolor, asociados con el compromiso de la calidad de vida, en pacientes colombianos con diagnóstico Artritis Reumatoide vistos en la IPS Artmédica SA, entre los años 2014-2016.

4.2. Objetivos Específicos

Objetivo específico 1. Describir la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en Artmédica IPS, con respecto a sus características sociodemográficas, características de la enfermedad, tratamientos y comorbilidades.

Objetivo específico 2. Construir perfiles de dolor en relación con la calidad de vida de los pacientes con Artritis Reumatoide de Artmédica IPS.

Objetivo específico 3. Calcular la proporción de pacientes con artritis reumatoide, vistos en la Artmédica IPS, con un pobre control de dolor al ingreso a la institución.

Objetivo específico 4. Analizar si existen asociaciones entre los perfiles de dolor en pacientes con AR con sus características sociodemográficas, características de la enfermedad, comorbilidades y los tipos de tratamiento.

5. METODOLOGÍA

5.1. Enfoque Metodológico y Tipo de Estudio

Se llevó a cabo un enfoque cuantitativo, debido a que se utilizó análisis estadístico descriptivo para analizar las características de la población y se utilizaron otras pruebas estadísticas para buscar asociaciones entre distintas características de la población. El tipo de estudio fue observacional, debido a que no se realizó ninguna intervención en la población a estudio. Además, fue un estudio analítico por el hecho que se buscaron asociaciones entre diferentes características de los sujetos de la misma. Y el diseño del mismo fue de corte transversal, ya que se tomó la población en un punto en el tiempo y no se realizó ningún seguimiento.

5.2. Población

La población de referencia corresponde a los 1635 sujetos a quienes se les diligencio el formulario de inclusión de paciente del programa de Artritis Reumatoide de Artmédica IPS entre el 13 de marzo de 2015 y el 16 de febrero de 2016. A estos sujetos se les aplicaron como criterios de inclusión para ser parte de la población objeto: (1) ser mayor de 18 años, (2) ser miembro activo del programa de Artritis

Reumatoide de Artmédica IPS, (3) tener diagnóstico de Artritis Reumatoide confirmado por un Reumatólogo con codificación CIE-10 (M059, M060, M069) y (4) tener registro completo de EuroQoL 5D-3L del momento que fueron ingresados al programa de Artritis de la institución. De acuerdo con estos criterios de selección se definió la población objeto conformada por 1395 pacientes (ver figura 1).

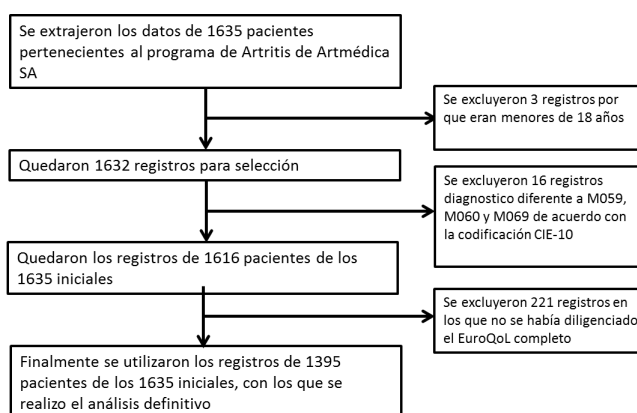


Figura 1. Diagrama de flujo mostrando proceso de selección de la población.

5.3. Descripción de las Variables

En el presente estudio, la variable dependiente, fue el perfil de dolor al que perteneció el paciente. Esta variable se generó a través de un análisis mixto por clusters del compromiso en las 5 dimensiones del EuroQoL (movilidad, cuidado personal, actividades de la vida diaria, dolor y malestar, y angustia y depresión), la escala visual análoga del EuroQoL y el índice del EuroQoL. Con este análisis se generaron 4 categorías (o perfiles) para esta variable. Las características de cada uno de estos perfiles, está descrita más adelante en la sección de resultados.

Con respecto a las variables, independientes estas comprenden los factores sociodemográficos, características de la artritis reumatoide, tratamientos que se encontraba recibiendo el paciente en el momento del diligenciamiento del formulario de inclusión al programa de artritis, índices de actividad de la enfermedad y de discapacidad y antecedente de comorbilidades.

5.3.1. Diagrama de Variables

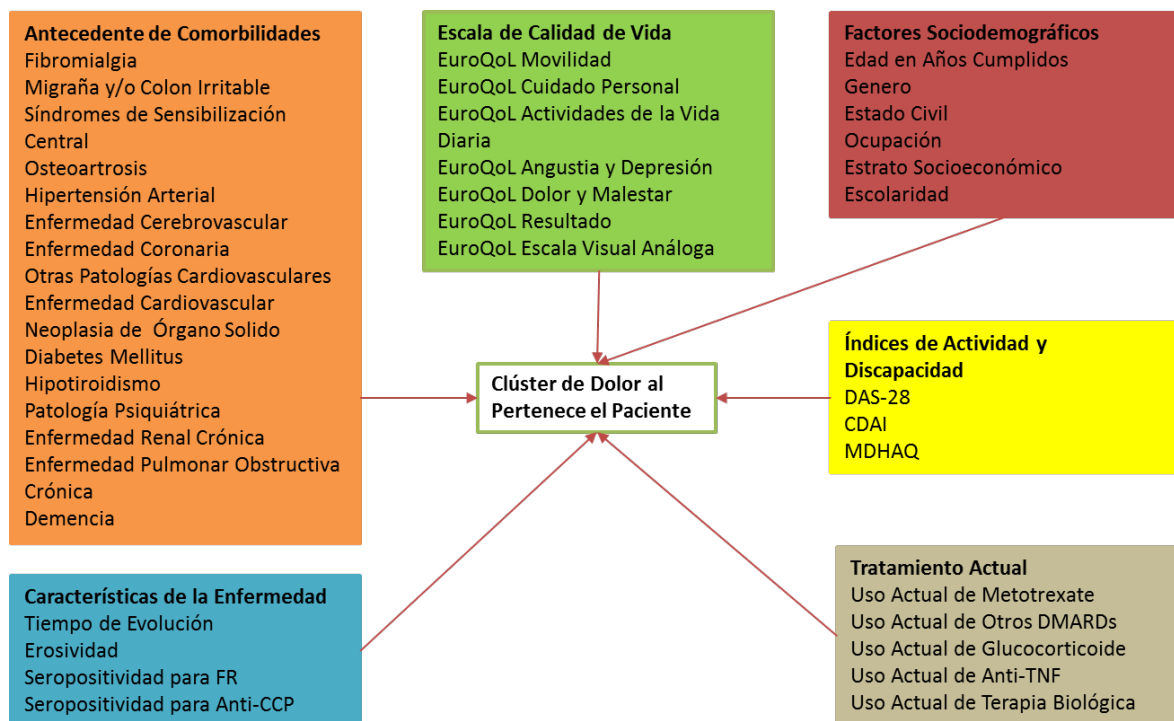


Figura 2. Diagrama de Variables

5.3.2. Tabla de Variables

(Ver ANEXO 1)

5.4. Técnicas de Recolección de Información

La fuente de información fue secundaria, dado que la información fue recolectada del sistema de historias clínicas de Artmédica IPS, a través del formulario de inclusión de paciente para investigación de la institución. Este formulario es diligenciado por personal de salud perteneciente a la institución dentro de un periodo

de 6 meses después del ingreso del paciente al ingreso al programa de Artritis de la Institución.

El formulario (Ver ANEXO 2) cuenta con 5 secciones distribuidas de la siguiente manera: (1) Datos demográficos; (2) Perfil Inmunológico, Serológico y Características de la Artritis; (3) Manifestaciones Extraarticulares; (4) Tratamientos y Perfil Infeccioso; (5) Antecedentes Patológicos, Familiares y Poliautoinmunidad.

La información contenida en estos formularios puede ser extraída del sistema de historias clínicas de la institución por médicos funcionarios activos de la misma. Esta se exporta a un libro de Excel como una base de datos.

Con respecto a la autorización, todos los pacientes que ingresan al programa de artritis en la institución firman un consentimiento informado donde autorizan al Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes-CREA a utilizar su información con fines de investigación (ver ANEXO 3).

5.5. Control de Errores y Sesgos

En aras de garantizar que la información contenida en el formulario de inclusión del programa de artritis esté libre de errores, esta está sujeta a un proceso de auditoría. De acuerdo con esto, un porcentaje de los formularios son revisados nuevamente para verificar la calidad de la información consignada en estos y tomar medidas correctivas de acuerdo con lo encontrado.

Con respecto a la información seleccionada, a la hora de realizar el análisis final no se tuvieron en cuenta variables categóricas que tuvieran un porcentaje de valores faltantes mayor al 20%, razón por la cual tuvieron que ser excluidas las variables para erosividad y seropositividad para anti-CCP. En cuanto a las variables continuas la única que superaba este porcentaje fue el MDHAQ, con un porcentaje de valores faltantes de 32%. Se decidió conservar esta variable para el análisis, ya que se

consideró importante ver la relación de la calidad de vida con la discapacidad, sin embargo, los resultados asociados a la misma se deben interpretar con cautela.

En cuanto a las técnicas de análisis estadístico, se utilizaron métodos multivariados para generar los perfiles de dolor, en vez de definir las asociaciones basados en una sola variable. Esto se hizo con el objetivo de controlar factores de confusión a la hora de determinar cuál era la variable más explicativa del dolor y la calidad de vida en los grupos y de mejorar la asignación de los individuos a cada grupo de dolor.

5.6. Técnicas de Procesamiento y Análisis de Datos

Se utilizó Microsoft Excel 2013 para la construcción de la base de datos y la selección de la población objeto. Posterior a la construcción de la base de datos definitiva, con todos los pacientes que cumplían los criterios de selección, todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software R 3.0.2.40.

Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes para describir las variables categóricas. A su vez, las variables continuas se describen utilizando medidas de dispersión, media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico. La utilización de mediana y rango intercuartílico, se hizo necesaria debido a que después de la construcción de los perfiles de dolor, uno de los grupos tenía un N=19 por lo que no seguía una distribución normal.

En cuanto a la construcción de los perfiles de dolor con respecto a la CdV, se realizó un análisis mixto por clusters, siguiendo la metodología de Lebart y cols (31). Este análisis se basó en dos metodologías. La primera es la realización de un análisis factorial múltiple, a través del cual se generan nuevas representaciones de las diferentes variables seleccionadas, para el caso de nuestro estudio las 5 dimensiones del EuroQoL, el EuroQoL EVA y el resultado del EuroQoL. Las nuevas representaciones de las variables originales se graficaron en un histograma de

valores propios, y se seleccionaron las 3 nuevas variables con mayor valor propio. La primera de estas nuevas variables estaba explicada principalmente por el resultado del EuroQoL, la segunda era un compuesto entre las dimensiones de cuidado personal, movilidad y AVD del EuroQoL y la tercera era un compuesto entre las dimensiones de dolor y malestar y angustia y depresión del mismo. Habiendo seleccionado estas nuevas variables, se genera un gráfico de dispersión con los valores de las mismas para cada individuo y se analizó la distancia entre las diferentes observaciones utilizando distancias de Ward.

Después de conocer las distancias entre las diferentes observaciones se realizó un dendrograma, donde se observa la distancia de la relación entre todas las observaciones. El dendrograma es un árbol de jerarquía donde se empieza a evidenciar como se agrupan algunas de las observaciones en varios grupos, que se van volviendo más grandes y un menor número de grupos conforme uno sube dentro del mismo, de acuerdo con el número de puntos de corte. Para definir el punto de corte final que es lo que define el número de se utiliza el grafico de ganancia de inercia, en el cual se consigna la varianza intragrupos. Cuando existe un gran salto en este gráfico eso implica que las observaciones dentro de los grupos son más parecidas. En el caso del presente estudio, el punto de corte optimo genero 4 grupos o clusters, correspondientes a los perfiles de dolor.

La segunda parte del análisis por clusters es el perfeccionamiento de la asignación de las observaciones a los respectivos clusters. Esto se hace utilizando análisis por k-medias, en el cual, utilizando el centro de gravedad de cada grupo obtenido en la primera parte del análisis, se mira la distancia de cada una de las observaciones con respecto a los diferentes centros de gravedad para confirmar que cada observación este dentro del grupo al que es más parecida. Con este último paso se definió una nueva variable para cada sujeto, que fue el cluster o perfil de dolor al cual se asignó. La distribución de cada uno de los perfiles con respecto a las variables con las que realizo el análisis, las 5 dimensiones del EuroQoL, EuroQoL

EVA y EuroQoL resultado, se encuentra en la sección de resultados (ver Descripción Perfiles de Dolor Obtenidos en el Estudio).

En lo correspondiente al análisis bivariado, este se centró en buscar asociaciones entre los distintos perfiles de dolor construidos y factores sociodemográficos, las características de la artritis, el tratamiento que venían recibiendo y las comorbilidades para los sujetos pertenecientes a cada perfil. Como ya se mencionó previamente, uno de los perfiles estaba conformado por 19 individuos, por lo que su distribución era no normal, lo que hizo necesario utilizar pruebas estadísticas no paramétricas. Para las variables categóricas se utilizó como prueba estadística chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher y como medida de asociación razones de momios (Odds Ratio o OR), con sus intervalos de confianza del 95%. Para las variables continuas se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y se realizó análisis de comparaciones múltiples para ver diferencias entre grupos específicos con el test de Dunn.

5.7. Presupuesto

<i>Rubros</i>	<i>Dinero</i>	<i>Especie</i>
PERSONAL	\$ 30.342.620,00	\$ 30.342.620,00
MATERIALES E INSUMOS	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
SERVICIOS TÉCNICOS	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
EQUIPOS Y SOFTWARE	\$ 2.000.000,00	\$ -
SALIDAS DE CAMPO	\$ 500.000,00	\$ 500.000,00
<i>TOTAL</i>	\$ 31.342.620,00	\$ 31.342.620,00

5.8. Cronograma

Actividad	2016									2017		
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Diseño de Estudio												
Recolección de Datos y Revisión de Historias Clínicas												
Consolidación Base de Datos Final												
Análisis de Datos												
Redacción Trabajo Final												
Correcciones y Preparación Trabajo Final												
Presentación Trabajo Final												
Remisión de Manuscrito para Publicación en Revista Indexada												

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En cuanto a aspectos éticos importantes, el presente estudio fue realizado siguiendo el Acta 008430/1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, de acuerdo con la cual este se clasifica como investigación de mínimo riesgo, debido a que el estudio es observacional y no existió ninguna intervención asociada al protocolo de investigación.

En cuanto a la confidencialidad, para proteger la privacidad de los sujetos a estudio, se trabajó con una base de datos anonimizada a la cual solo tuvieron acceso los investigadores del proyecto que se encargaron del análisis de datos.

Por último, como se mencionó en la sección previa, todos los pacientes firmaron un consentimiento informado al momento de su ingreso al programa de Artritis de Artmédica IPS. En este documento autorizan el uso de su información por el CREA para fines de investigación.

7. RESULTADOS

7.1. Características de la Población

La población objeto se encontraba compuesta por un total de 1395 sujetos, 1095 (78,49%) mujeres y 300 (21,51%) hombres. Estos fueron valorados en alguna de las 5 sedes de Artmédica IPS en Colombia con un total de 861 pacientes vistos en la sede de Medellín, 243 en la sede de Pereira, 142 en la sede de Armenia, 133 en la sede de Bogotá y 16 en la sede de Manizales. Los sujetos de estudio tenían una media de edad de 61.47 años con una desviación estándar de 13,80 años. Con respecto a al estado civil 51.83% se encontraban casados o en unión libre, y en cuanto a su nivel educativo, la mayoría de la población tenía menos de 9 años de formación (58,85%). Además, la mayoría de los sujetos se encontraban desempleados, pensionados o se dedicaban al hogar, siendo un 74,34% del total, el 17,06% llevaban a cabo algún tipo de trabajo manual y el 8,60% llevaban a cabo labores manuales o se encontraban estudiando. Terminado con las características sociodemográficas de la población, 49,89% procedían de un nivel socioeconómico bajo (estratos 1 y 2), 34,63% procedían de un nivel socioeconómico medio (estrato 3) y 15,48% procedían de un nivel socioeconómico alto (estrato 4, 5 y 6).

Con respecto a factores asociados a la AR, los pacientes tenían una media de tiempo desde el diagnóstico de la misma de 11,87 años con una desviación estándar de 11,07 años. Un total de 902 pacientes (77,41%) eran seropositivos para Factor Reumatoide. En cuanto a índices de actividad de la enfermedad en el momento del ingreso al programa de Artritis, los pacientes tenían un DAS-28 con una media de 2,73 (Desviación Estándar 1,31) y CDAI con una media de 6,48 (Desviación Estándar de 10,07).

En cuanto a los tratamientos que los pacientes venían recibiendo en el momento del diligenciamiento del formulario de inclusión, un total de 847 pacientes (60,72%)

estaban recibiendo Metotrexate y 985 pacientes (70,61%) se encontraban recibiendo otros medicamentos modificadores sintéticos (DMARDs, por su sigla en ingles). Con respecto al uso de glucocorticoide, un total de 1074 pacientes (76,99%) se encontraban recibiendo estos medicamentos. En cuanto a la terapia biológica 192 pacientes estaban recibiendo algún tipo de terapia biológica (13,76%) y 90 de estos estaban recibiendo anti-TNF (6,45% de la población total).

En cuanto a comorbilidades, 51 pacientes (3,66%) padecían al menos un síndrome de sensibilización central, de los cuales el más común fue la fibromialgia presente en 39 pacientes (2,80%). Las enfermedades cardiovasculares fueron las comorbilidades más comunes en esta población con 632 sujetos (45,30%) presentando al menos una de estas. Dentro de estas condiciones la más común fue la hipertensión la cual presentaban 601 sujetos (43,08%), seguida por la enfermedad coronaria presente en 52 sujetos (3,73%) y la enfermedad cerebrovascular (ACV) presente en 14 individuos (1,00%). La proporción de pacientes con Diabetes Mellitus en la población fue del 9,68% (135 sujetos) y la de hipotiroidismo fue del 17,78% (248 sujetos). Con respecto al cáncer, 43 individuos (3,08%), tenían antecedente de neoplasia de órgano solido o melanoma. Además de esto, 72 sujetos (5,16%) presentaban osteoartritis, 50 sujetos (3,58%) presentaban EPOC, 41 sujetos (2,94%) presentaban alguna condición psiquiátrica, 28 sujetos (2,01%) presenta enfermedad renal crónica y 5 sujetos (0,36%) tenía diagnóstico de demencia.

Por último, para medir la calidad de vida y grado de discapacidad de los pacientes se utilizaron el EuroQoL y el MDHAQ, respectivamente. Con respecto al resultado del EuroQoL el promedio de este fue de 0,604 (desviación estándar de 0,251), es decir la mayoría de los pacientes presentaban un compromiso leve a moderado de su calidad de vida. En cuanto a la percepción de los sujetos de su estado de salud, medido con la escala visual análoga del EuroQoL, la media de la población fue de 69,84 (desviación estándar 21,41), siendo 0 el peor estado de salud posible y 100 el mejor estado de salud posible. Por último, con respecto a la discapacidad medida

por el MDHAQ, la media de la población fue de 0,191 (desviación estándar 0,391), es decir la mayoría de los sujetos de la población tenían un bajo grado de discapacidad.

7.2. Proporción de Pacientes con Dolor

Utilizando el EuroQoL, también se midió la proporción de pacientes que referían presentar algún grado de dolor en el momento de ingresar al programa de Artritis de la institución. Para este objetivo, se utilizó la dimensión del EuroQoL que estratifica el dolor y malestar en 3 niveles, evidenciándose que 25,45% (355 pacientes) no referían ningún grado de dolor, 51,33% (716 pacientes) referían dolor o malestar moderado y 23,23% (324 pacientes) referían dolor o malestar severo al momento de la valoración. De acuerdo con lo anterior, 74,56% de los pacientes con AR vistos en la institución presentaba algún grado de dolor al ingreso.

7.3. Descripción Perfiles de Dolor Obtenidos en el Estudio

A través del análisis mixto por cluster se construyeron 4 perfiles de dolor en la población de pacientes con AR de Artmédica IPS. Cada uno de los perfiles se definió de acuerdo con el grado de dolor con el cual presentaba una mayor asociación y con el nivel de compromiso de la calidad de vida de los individuos que lo conformaban (ver figura 3). En consecuencia con lo anterior, a continuación se describen las características generales para cada uno de los 4 perfiles identificados:

Perfil 1: Fue el grupo más pequeño de los 4, conformado únicamente por 19 sujetos. En este grupo se encontraban los sujetos con compromiso severo de su calidad de vida y dolor moderado o severo.

Perfil 2: Este grupo se encontraba conformado por 332 sujetos que presentaban un compromiso moderado de su calidad de vida de acuerdo con el EuroQoL. En su gran mayoría, los sujetos de este grupo presentaron dolor severo (84,64%), razón por la cual se definio como grupo de comparación a la hora de realizar el analisis bivariado.

Perfil 3: Conformado por 403 sujetos, este grupo presento un compromiso de la calidad de vida moderado, sin embargo a diferencia del perfil 2, se caracterizo por que sus integrantes referian dolor moderado en su gran mayoría (94,29%).

Perfil 4: Este último grupo fue el de mayor numero de intergrantes, con un total de 641 sujetos. Como características comunes, los integrantes de este grupo presentaban un compromiso leve de su calidad de vida y la mitad (51,01%) no refería ningun grado de dolor.

En busca de asociaciones, con los diferentes perfiles de dolor, se analizaron las características sociodemográficas, factores asociados a la AR, los tratamientos del paciente al momento del diligenciamiento del formulario y comorbilidades, para cada uno de los perfiles. Este analisis se puede observar de forma detallada en la Tabla 2.

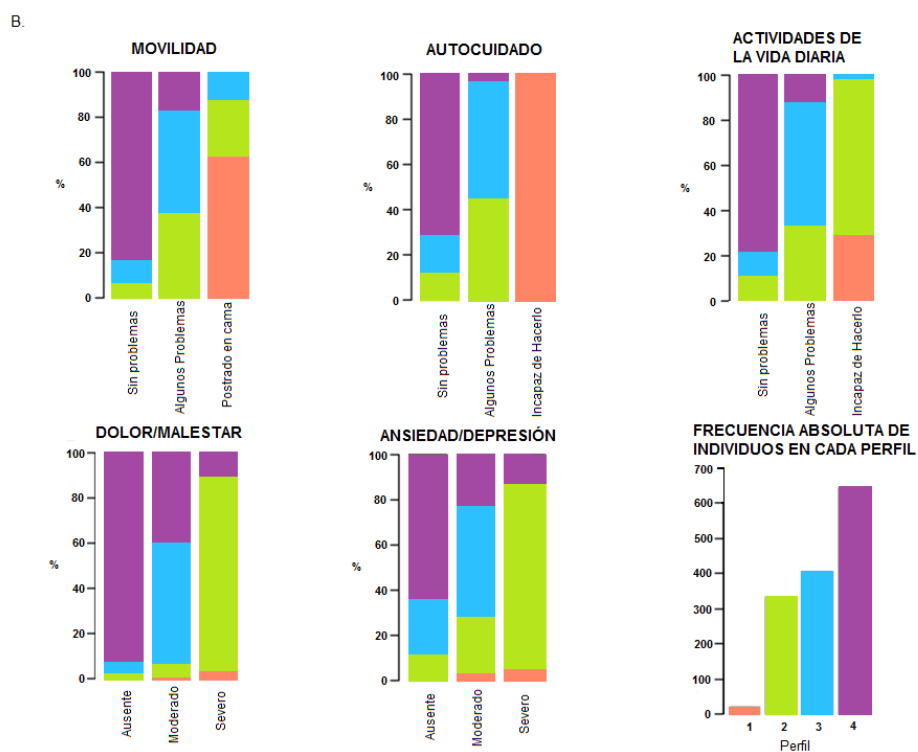
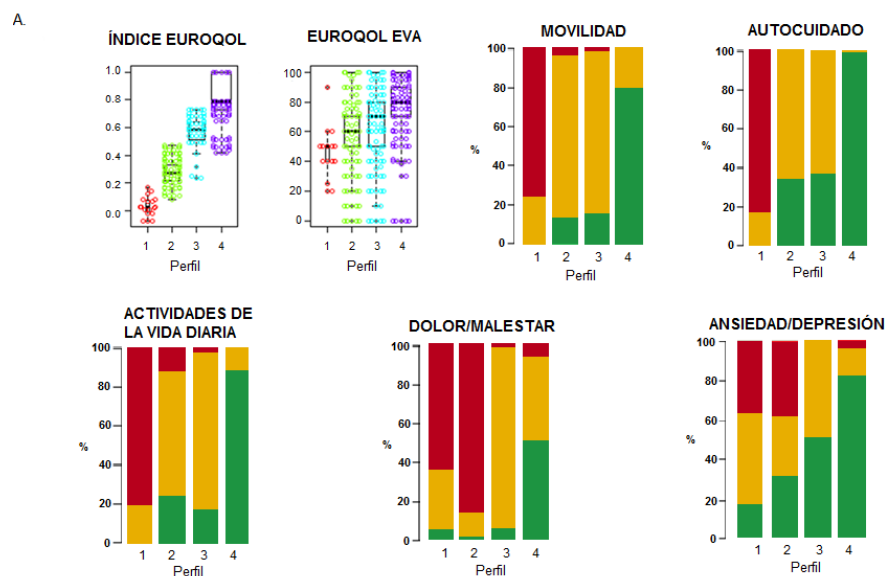


Figura 3. Distribución de Perfiles de Dolor de acuerdo con las variables iniciales con las que se realizó análisis por clusters. A. Distribución EuroQoL EVA e Índice EuroQoL y prevalencia de grados de compromiso en las 5 dimensiones del EuroQoL en los 4 perfiles identificados. Verde: Sin compromiso en la dimensión; Amarillo: compromiso leve o moderado; Rojo: Compromiso severo. B. Proporción de perfiles de dolor dentro de los diferentes grados de compromiso en las 5 dimensiones del EuroQoL y frecuencia absoluta de individuos en cada perfil. Salmón: Perfil 1; Verde: Perfil 2; Azul: Perfil 3; Morado: Perfil 4.

Tabla 2. Características de los diferentes perfiles de dolor en la población.

Característica	Perfil 2* N=332 (23.80%)**	Perfil 1 N=19 (1.36%)	Perfil 3 N=403 (28.89%)	Perfil 4 N=641 (45.95%)	Valor-p ***
Características					
Sociodemográficas					
Sexo Femenino	280 (84.34%)	14 (73.68%)	321 (79.65%)	480 (74.88%)	0.0066
Casada/Unión Libre	161 (48.49%)	9 (47.37%)	206 (51.12%)	347 (54.13%)	0.3780
Educación < 9 Años	214 (64.46%)	14 (73.68%)	246 (61.04%)	347 (54,13%)	0.0053
Factores Relacionados a la AR					
Seropositividad para FR	218 (78.42%) [¶]	8 (88.89%) [¶]	257 (77.18%) [¶]	419 (76.32%) [¶]	0.7599
Tratamiento Actual					
Metotrexate	187 (56.33%)	9 (47.37%)	243 (60.30%)	408 (63.65%)	0.0918
Otros DMARDs	243 (73.19%)	11 (57.89%)	278 (68.98%)	453 (70.67%)	0.3820
Glucocorticoide	271 (81.63%)	15 (78.95%)	316 (78.41%)	472 (73.63%)	0.0350
Anti-TNF	29 (8.73%)	2 (10.53%)	21 (5.21%)	38 (5.93%)	0.1944
Cualquier Biológico	61 (18.37%)	5 (26.32%)	56 (13.90%)	70 (10.92%)	0.0050
Comorbilidades					
Síndromes de					
Sensibilización Central	23 (6.93%)	3 (15.79%)	6 (1.49%)	19 (2.96%)	<0.0001
Fibromialgia	21 (6.33%)	3 (15.79%)	4 (0.99%)	11 (1.72%)	<0.0001
Otros SSC	2 (0.60%)	0 (0%)	2 (0.50%)	9 (1.40%)	0.4001
Enfermedad CV	173 (52.11%)	9 (47.37%)	183 (45.41%)	267 (41.65%)	0.0214
Hipertensión	166 (50%)	8 (42.11%)	175 (43.42%)	252 (39.31%)	0.0168
ACV	8 (2.41%)	1 (5.26%)	1 (0.25%)	4 (0.62%)	0.0040
Enfermedad Coronaria	11 (3.31%)	0 (0%)	21 (5.21%)	20 (3.12%)	0.2588
Otras Enfermedades CV	5 (1.51%)	0 (0%)	8 (1.99%)	19 (2.96%)	0.4199
Diabetes Mellitus	48 (14.46%)	2 (10.53%)	38 (9.43%)	47 (7.33%)	0.0052
Hipotiroidismo	68 (20.48%)	2 (10.53%)	67 (16.63%)	111 (17.32%)	0.4229
Antecedente de Cáncer	8 (2.41%)	1 (5.26%)	12 (2.98%)	22 (3.43%)	0.7813
Enfermedad Renal					
Crónica	3 (0.90%)	1 (5.26%)	9 (2.23%)	15 (2.34%)	0.3149
EPOC	10 (3.01%)	3 (15.79%)	19 (4.71%)	18 (2.81%)	0.0111
Osteoartrosis	20 (6.02%)	3 (15.79%)	21 (5.21%)	28 (4.37%)	0.1263
Demencia	2 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.25%)	2 (0.31%)	0.8500
Enfermedad Psiquiátrica					
	12 (3.61%)	2 (10.53%)	12 (2.98%)	15 (2.34%)	0.1595

Las variables continuas están representadas con la media y la desviación estándar y la para las variables categóricas se utilizan frecuencias y porcentajes.

*El perfil 2 se definió como grupo de referencia a la hora de realizar las comparaciones en el análisis bivariado, debido a que fue el que más se asoció con la presencia de dolor severo.

**El valor entre paréntesis corresponde a desviación estándar para las variables continuas y porcentaje para las categóricas.

***El valor-p corresponde al χ^2 y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de Kruskal-Wallis para las continuas.

[¶]N₁=9 N₂=277 N₃=332 N₄=549

Los valores para las pruebas de asociación, para las comparaciones de los diferentes perfiles con el perfil de referencia (perfil 2, el de mayor proporción de pacientes con dolor severo), se muestra en la tabla 3. Únicamente se muestran los valores de las pruebas de asociación para las asociaciones que fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Comparación entre perfiles de dolor para las diferentes características.

Característica Asociada	Comparación	OR [Intervalo de Confianza 95%]	p-valor*
Factores Sociodemográficos			
<i>Sexo Femenino</i>	PP2 vs PP4	1,77 [IC95: 1,27 – 2,53]	0,0007
<i>Educación < 9 años</i>	PP2 vs PP4	1,52 [IC95: 1,17 – 2,02]	0,0020
Duración de la Enfermedad			
<i>AR >= 10 años</i>	PP2 vs PP3	1,51 [IC95: 1,14 – 2,05]	0,0042
<i>AR >= 10 años</i>	PP2 vs PP4	2,19 [IC95: 1,69 – 2,90]	<0,0001
Tratamientos Actuales			
<i>Metotrexate</i>	PP2 vs. PP4	0,73 [IC95: 0,56 – 0,96]	0,0262
<i>Uso de Esteroides Orales</i>	PP2 vs. PP4	1,56 [IC95:1,14 – 2,20]	0,0054
<i>Cualquier Medicamento Biológico</i>	PP2 vs. PP4	1,80 [IC95:1,27 – 2,66]	0,0012
Comorbilidades			
<i>SSC</i>	PP2 vs. PP3	4,21 [IC95: 1,92 – 11,21]	0,0002
<i>SSC</i>	PP2 vs. PP4	2,31 [IC95: 1,31 – 4,89]	0,0039
<i>Fibromialgia</i>	PP2 vs. PP3	5,37 [IC95: 2,19 – 17,11]	0,0001
<i>Fibromialgia</i>	PP2 vs. PP4	3,53 [IC95: 1,83 – 7,84]	0,0001
<i>Enfermedad Cardiovascular</i>	PP2 vs. PP4	1,51 [IC95: 1,17 – 1,99]	0,0019
<i>Hipertensión</i>	PP2 vs. PP4	1,53 [IC95: 1,18 – 2,01]	0,0014
<i>ACV</i>	PP2 vs. PP3	4,95 [IC95: 1,23 – 40,12]	0,0080
<i>ACV</i>	PP2 vs. PP4	3,14 [IC95: 1,17 – 11,72]	0,0167
<i>Diabetes Mellitus</i>	PP2 vs. PP3	1,58 [IC95: 1,03 – 2,54]	0,0348
<i>Diabetes Mellitus</i>	PP2 vs. PP4	2,08 [IC95: 1,40 – 3,26]	0,0004
<i>EPOC</i>	PP2 vs. PP1	0,12 [IC: 0,04 – 0,58]	0,0041

*El valor-p corresponde al χ^2 y la prueba exacta de Fisher

RA>=10 años: Artritis Reumatoide de 10 o más años de evolución; SSC: *Síndromes de Sensibilización Central*; ACV: *Accidente Cerebrovascular*; EPOC: *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*

La probabilidad de ser de sexo femenino y encontrarse en el perfil 2 fue 1,77 [IC95: 1,27 – 2,53] veces la probabilidad de ser mujer en el perfil 4. No se encontraron

otras asociaciones significativas para la variable género con respecto al resto de los grupos.

La probabilidad de tener un bajo nivel de escolaridad y encontrarse en el perfil 2 fue 1,52 [IC95: 1,17 – 2,02] veces la probabilidad de tener un bajo nivel de escolaridad y encontrarse en el perfil 4. No se encontraron asociaciones significativas para el resto de los grupos.

La probabilidad de tener más de 10 años de evolución de la enfermedad y encontrarse en el perfil 2 fue 1,51 [IC95: 1,14 – 2,05] veces con respecto a la probabilidad en el perfil 3 y 2,19 [IC95: 1,69 – 2,90] veces con respecto a la probabilidad en el perfil 4.

Los probabilidad de tener artritis erosiva y encontrarse en el perfil 2 fue 1,51 [IC95: 1,08 – 2,17] veces de tener una artritis erosiva en los pacientes del perfil 4. Sin embargo esto debe ser interpretado con cautela, dado que el porcentaje de valores faltantes para la variable erosividad en la muestra era del 40%.

Con respecto al uso de medicamentos se evidencio que el hecho de encontrarse en el perfil 2 se asoció con un menor uso metotrexate en comparación con el perfil 4 con un OR de 0,73 [IC95: 0,56 – 0,96] y con un mayor uso de corticoide y medicamentos biológicos con OR de 1,56 [IC95:1,14 – 2,20] y 1,80 [IC95:1,27 – 2,66], respectivamente. No se encontraron asociaciones significativas con respecto a los otros perfiles.

Con respecto a la presencia de comorbilidades se observó que la presencia de síndromes de sensibilización central se asocio mas con el perfil 2 que con los perfiles 3 y 4, con OR de 4,21 [IC95: 1,92 – 11,21] y 2,31 [IC95: 1,31 – 4,89]. Esta asociación se debio predominantemente a la fibromialgia, cuya presencia se asocio significativamente con el hecho de pertenecer al perfil 2 con respecto a los perfiles 3 y 4 con OR 5,37 [IC95: 2,19 – 17,11] y 3,53 [IC95: 1,83 – 7,84], respectivamente. No se encontraron asociaciones significativas con la presencia de patologías psiquiátricas ni demencia, sin embargo esto pudo verse condicionado por un

subregistro en la muestra, dado que la prevalencia de estas condiciones fue menor a la esperada para esta población.

También se encontraron asociaciones significativas para enfermedad cardiovascular, diabetes y EPOC. Con respecto a enfermedad cardiovascular (donde se incluyó HTA, enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y otras cardiopatías y arritmias cardíacas) se evidenció que la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular y pertenecer al perfil 2 fue 1,51 [IC95: 1,17 – 1,99] veces la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular y pertenecer al perfil 4. Esta asociación se vio condicionada principalmente por la presencia de HTA que se asoció 1,53 [IC95: 1,18 – 2,01] veces con el perfil 2 con respecto al perfil 4 y en menor manera con la presencia de enfermedad cerebrovascular cuya presencia también se asoció con pertenecer al perfil 2 con respecto a los perfiles 3 y 4 con OR 4,95 [IC95: 1,23 – 40,12] y 3,14 [IC95: 1,17 – 11,72]. Al analizar patologías cardiovasculares de manera individual no se encontraron asociaciones significativas para enfermedad coronaria ni otras patologías cardiovasculares.

Con respecto a la presencia de DM se evidencia que esta se asoció de manera significativa con pertenecer al perfil 2 en comparación con los perfiles 3 y 4 con OR 1,58 [IC95: 1,03 – 2,54] y 2,08 [IC95: 1,40 – 3,26], respectivamente. Por otra parte la probabilidad de presentar EPOC y pertenecer al perfil 2 fue 0,12 [IC95: 0,04 – 0,58] veces la probabilidad de presentar EPOC y pertenecer al perfil 1. Esta fue la única asociación significativa encontrada para el perfil 1.

No se encontraron asociaciones significativas para osteoartritis, enfermedad renal crónica o antecedente de neoplasia de órgano sólido.

En cuanto a las variables continuas analizadas en el estudio (ver tabla 4) se encontró que existían diferencias significativas entre al menos dos de los clusters para todas estas. Con el fin de esclarecer donde se encontraban realmente las diferencias se utilizó la prueba de Dunn para realizar comparaciones múltiples y encontrar las diferencias específicas para cada uno de los clusters.

Tabla 4. Distribución de variables continuas en los diferentes perfiles*

Característica	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Valor de p**
<i>Edad (años cumplidos)</i>	77 (64-80)	63 (55-73)	63 (54-74)	61 (52-69)	0.0002
<i>Tiempo desde el diagnóstico (años)</i>	16 (4-26)	12 (5-21)	8 (3-19)	6 (3-13)	<0.0001
<i>Resultado EuroQoL de Ingreso</i>	0,03 (0-0,07)	0,27(0,22-0,33)	0,59 (0,52-0,64)	0,79 (0,73-1,00)	<0.0001
<i>EuroQoL EVA al Ingreso</i>	50 (40-50)	60 (50-70)	70 (50-80)	80 (70-90)	<0.0001
<i>DAS28 de Ingreso</i>	2,42 (2,20-3,86)	2,42 (2,13-3,49)	2,57 (2,18-3,65)	2,42 (2,09-2,93)	<0.0001
<i>CDAI de Ingreso</i>	6 (1-18)	3 (0-10)	3 (0-11)	2 (0-6)	<0.0001
<i>MDHAQ de Ingreso</i>	0,300 (0,188-1,367)	0,087 (0,037-0,150)	0,100 (0,037-0,212)	0,037 (0,025-0,100)	<0.0001

*Se reportan mediana y entre paréntesis rangos intercuartílicos para cada una de las variables.

**El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis.

Teniendo en cuenta que se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas para llevar a cabo el análisis, se muestran como medidas de dispersión, la mediana y el rango intercuartílico. Sin embargo, al haber únicamente un grupo cuya población es menor de 30, estas medidas también se reportaron como media e intervalo de confianza en la tabla 2. Con miras a que se evidenciara mejor las diferencias entre los 3 perfiles con población mayor a 30 sujetos, se describen los resultados comparando la media y el intervalo de confianza, para cada uno de los perfiles.

Para la edad se evidencia que la edad de los pacientes pertenecientes al perfil 1 fue significativamente mayor a la de los pacientes de los perfiles 2, 3 y 4, con una diferencia de medias de 8,06, 8,45 y 10,90 años respectivamente. Es decir en promedio los pacientes del perfil 1 fueron al menos 8 años mayores que los pertenecientes al resto de los perfiles y la diferencia fue significativa con valores de p de 0,0282, 0,0192 y 0,0017, para los perfiles 2, 3 y 4, respectivamente. Para la edad, los únicos perfiles entre los que no hubo diferencia significativa fueron el 2 y el 3.

Con respecto a los índices de actividad tanto para DAS28 como para CDAI se encontraron diferencias significativas entre el perfil 4 y el perfil 2, y el perfil 4 y el perfil 3. La media del CDAI para el perfil 2 fue de 7,62 y para el 4 fue de 5,01, la diferencia entre estos dos grupos fue significativa con una p de 0,0008. La media de CDAI para el perfil 3 fue 7,66 y este también fue significativamente diferente al perfil 4 con una $p < 0,0001$. En cuanto al DAS28 la media para el perfil 2 fue de 2,84 y para el perfil 4 de 2,55 y esta diferencia fue significativa con una $p=0,0036$. La media del DAS28 para el perfil 3 fue 2,90 y la distribución para este grupo también se encontró diferencia estadísticamente significativa con el perfil 4 con una $p < 0,0001$. De acuerdo con lo anterior es importante resaltar que el hecho de no encontrar diferencias en índices de actividad entre los perfiles 2 y 3, a pesar de que existe una diferencia significativa en compromiso de la calidad de vida y la intensidad del dolor, nos habla de la importancia de reconocer otros factores que están interviniendo en la sintomatología y el compromiso de los pacientes del cluster 3. Por otra parte, pareciera existir un mayor índice de actividad en el perfil 1 con respecto a los otros 3 perfiles, con medias para CDAI y DAS 28 de 10,05 y 3,01. Sin embargo el poder para encontrar diferencias significativas para este perfil con respecto a los otros tres se ve limitado por el tamaño de muestra del mismo.

Con respecto a escalas de calidad de vida se utilizó el MDHAQ para validar que los perfiles realmente se estuvieran distribuyendo de acuerdo con la calidad de vida de los pacientes que los conformaban. Se encontró que existían diferencias significativas al comparar todos los perfiles (6 comparaciones posibles). De acuerdo con las medias y la direccionalidad obtenida de la prueba de Dunn se observó que para el MDHAQ perfil 1>perfil 3>perfil 2 > perfil 4. Esto es llamativo, ya que muestra como el perfil que más se asocia con dolor es severo es el segundo con la menor discapacidad. Es decir, la discapacidad medida por MDHAQ, no pareciera tener una correlación muy estrecha con el grado de dolor.

Finalmente, con respecto a las variables categóricas para las que se tenían mas de dos categorías, también se evidenciaron diferencias significativas (ver tabla 5). En

lo correspondiente a nivel socioeconómico se evidencia que la proporción de personas de nivel socioeconómico alto, es mayor en el perfil 4 que en el perfil 2 (18,88% vs 12,95%). Además, parece haber un menor número de personas de nivel socioeconómico bajo en el perfil 4 que en el perfil 2 (46,02% vs 50,90%). Con respecto a la ocupación el perfil 4 tiene una menor proporción de personas no empleadas o dedicadas al hogar que el perfil 2 (68,02% vs 79,52%) y es también el perfil con la mayor proporción de personas dedicadas a labores de tipo intelectual, más de dos veces mayor que la proporción del perfil 2 (12,64% vs 5,12%). De acuerdo con esto se puede afirmar que el hecho de pertenecer a un nivel socioeconómico alto, y estar empleado en una labor de tipo intelectual se asocia con pertenecer al perfil de menor dolor y mejor calidad de vida.

Tabla 5. Distribución Ocupación y Nivel Socioeconómico por Perfil de Dolor

Característica	Perfil 2 N=332	Perfil 1 N=19	Perfil 3 N=403	Perfil 4 N=641	Valor de p*
Nivel Socioeconómico					
Bajo	169 (50,90%)	12 (63,16%)	220 (54,59%)	295 (46,02%)	0,0265
Medio	120 (36,15%)	5 (26,31%)	133 (33,00%)	225 (35,10%)	
Alto	43 (12,95%)	2 (10,53%)	50 (12,41%)	121 (18,88%)	
Ocupación					
Hogar/Desempleado/Pensionado	264 (79,52%)	16 (84,21%)	321 (79,65%)	436 (68,02%)	<0,0001
Trabajo Manual	51 (15,36%)	1 (5,26%)	62 (15,39%)	124 (19,34%)	
Intelectual/Mixto/Estudiante	17 (5,12%)	2 (10,53%)	20 (4,96%)	81 (12,64%)	

*El valor-p corresponde al χ^2 y la prueba exacta de Fisher

8. DISCUSIÓN

Se identificaron cuatro perfiles de dolor en el presente estudio, resultado consistente con los múltiples perfiles de dolor que se pueden encontrar en los pacientes con AR. Esto se explica por la existencia de varios mecanismos de dolor, que pueden manifestarse en un mismo paciente de forma simultánea, y la heterogeneidad de la población que padece esta enfermedad. De igual manera, los perfiles identificados y sus características, especialmente en lo correspondiente con la prevalencia de dolor en pacientes con AR son consistentes con lo que se ha descrito en estudios previos donde se ha evidenciado que alrededor del 50% de los pacientes puede estar libre de dolor o padecer únicamente dolor leve a moderado (6). Este grupo de pacientes se relacionan con el perfil 4 del presente estudio, compuesto por 641 individuos (correspondiente al 45,95% de la población), compuesto por sujetos sin dolor o con dolor moderado y con compromiso leve o ausente de la calidad de vida.

A pesar de esto, más de la mitad de la población experimenta dolor moderado a severo y compromiso de la calidad de vida. Esta situación, puede ser secundaria a actividad de la enfermedad en una proporción importante de los casos y puede que se resuelva con un adecuado tratamiento farmacológico dirigido contra la AR. Sin embargo, en otro grupo importante de pacientes pueden estar presentes comorbilidades y otros factores que condicionan el dolor, los cuales son sensibles y deberían ser manejados con enfoques terapéuticos alternativos.

En primer lugar, en cuanto a los resultados del presente estudio, es importante resaltar, que debido al hecho que los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva y por el hecho de ser un estudio de corte transversal, no se puede probar causalidad. Sin embargo, es importante considerar las asociaciones encontradas a la hora de manejar pacientes con AR.

En lo correspondiente a las características sociodemográficas de cada perfil se evidencio que la probabilidad de estar en el perfil de mayor dolor severo, perfil 2, y

mayor compromiso de la calidad de vida, perfil 1, aumentaba significativamente con la edad. De acuerdo con esto se puede concluir que los pacientes mayores son más propensos a tener un mayor dolor y compromiso de la calidad de vida que los más jóvenes. Por esta razón, es necesario prestar especial atención a los pacientes mayores que padecen AR, con miras a prevenir la aparición de dolor severo y un deterioro de su calidad de vida. Otras características, que se asociaron con mayor dolor fueron: el hecho de ser mujer, tener un bajo nivel socioeconómico o dedicarse a labores manuales. En otras palabras, se puede afirmar que el hecho de pertenecer a un nivel socioeconómico alto, y estar empleado en una labor de tipo intelectual se asocia con pertenecer al perfil de menor dolor y mejor calidad de vida.

Con respecto a las comorbilidades, los individuos que experimentaron mayor dolor, pertenecientes al perfil 2, tenían una mayor prevalencia de fibromialgia y diabetes mellitus, al compararlos con los pacientes pertenecientes a los perfiles 3 y 4. Por otra parte, los pacientes del perfil 2, también tenían una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular que los del perfil 4. De esto se puede concluir que en los pacientes con dolor severo a moderado, en ausencia de actividad de la enfermedad o que no mejora con el tratamiento convencional, es importante que el médico esté alerta ante la presencia de potenciales comorbilidades que puedan estar condicionando el dolor y se debe procurar que estas comorbilidades estén controladas en los pacientes que padecen AR.

Otro hallazgo interesante, fue el hecho que el perfil con el mayor compromiso de la calidad de vida y el segundo de mayor prevalencia de dolor severo, perfil 1 se asoció con una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), al compararlo con el perfil 2. El hecho de que la presencia de EPOC sea mayor en el grupo con mayor discapacidad puede estar condicionado por dos factores, en primer lugar discapacidad asociada al EPOC, y por otro lado el hecho del tabaquismo ser un factor de mal pronóstico para AR, lo que condiciona que estos pacientes tengan una AR más severa (1,32).

En cuanto al uso de medicamentos, se evidencio que una mayor proporción de los pacientes que presentaron mayor dolor, perfil 2, estaba en manejo con glucocorticoide y terapia biológica. Además de esto, tenían una menor proporción de uso de metotrexate, considerado la piedra angular del manejo de la AR (21). Este hallazgo se puede explicar por varios motivos, que incluyen, una inhabilidad para tolerar el medicamento en estos pacientes (33), falta de eficacia del tratamiento (24) o en algunos casos, puede que el dolor esté actuando como un factor de confusión que lleva al médico a modificar el tratamiento en ausencia de actividad clínica de la enfermedad.

Es importante considerar que a pesar de todos los avances que han aparecido en los últimos años para el controlar la actividad y manejar el dolor en los pacientes con AR, el manejo de estos siempre debe ser multidisciplinario y se deben implementar medidas no farmacológicas y apoyo psicosocial. Esto esta soportado por la creciente evidencia que recomienda el uso de intervenciones psicosociales en el manejo de dolor crónico en pacientes con AR (10).

A pesar del hecho que en el presente estudio se encontraron muchos factores que se asocian al dolor y el compromiso de la calidad de vida también se evidencia que la actividad de la enfermedad, medida con CDAI y DAS 28, si se asocia con un mayor grado de dolor. Esto debido a los mayores índices de actividad evidenciados en los sujetos del perfil 2 al compararlos con los sujetos de los perfiles 3 y 4.

Por el contrario, la discapacidad, medida con el MDHAQ, los hallazgos del presente estudio llaman la atención, ya que el grupo que padece mayor dolor es el segundo con menor grado de discapacidad. Es decir, la discapacidad no pareciera tener una correlación muy estrecha con el grado de dolor.

Todos los hallazgos presentados anteriormente, resaltan la importancia de la medicina personalizada en el manejo de pacientes con AR. Este hecho debe impulsar la instauración de enfoques terapeuticos mas especificos, que involucren medidas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para el manejo del dolor

en esta población, y en consecuencia lograr mejores desenlaces clínicos para quienes padecen esta condición.

Con respecto al presente estudio cabe resaltar que a pesar de existencia de excelentes trabajo sobre la calidad de vida en pacientes con AR (5,34–36), son pocos los estudios que se han incluido el dolor y el compromiso de la calidad de vida en un análisis similar al que se llevó a cabo en este (37), y ninguno de los trabajos existentes ha definido perfiles de dolor con respecto al compromiso de la calidad de vida. A pesar de esto, el presente estudio no está exento de limitaciones, las cuales se relacionan con el hecho que la población a estudio se obtuvo de un único centro y la información fue recolectada de forma retrospectiva. Estas limitaciones, se ven parcialmente compensadas parcialmente por un tamaño de muestra suficiente, con un grupo heterogéneo de individuos procedentes de diferentes regiones de Colombia.

9. CONCLUSIONES

Durante las últimas décadas se han logrado múltiples avances en el manejo de la AR. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes con esta condición padecen algún grado de dolor asociado a actividad inflamatoria de la enfermedad, problemas mecánicos, deformidades u otros factores. Este hecho va en detrimento de la calidad de vida de quien padece esta condición y es un llamado para seguir avanzando en la búsqueda de intervenciones y enfoques terapéuticos de diferentes tipos que puedan beneficiar al paciente con AR.

A pesar del hecho que la actividad de la enfermedad es uno de los factores contribuyentes más importantes para la aparición de dolor en AR, en muchos casos el grado de dolor que experimenta la persona que padece esta condición no es proporcional al grado de actividad articular inflamatoria. En estos casos pueden

existir otros factores contribuyentes como comorbilidades y factores psicosociales los cuales ameritan atención especial y deben ser manejados adecuadamente para lograr un adecuado control del dolor.

En el presente estudio, se identificaron perfiles de dolor que pueden ser útiles a la hora de realizar la valoración clínica y el manejo de los pacientes con AR. Esto es importante, debido a la gran heterogeneidad de la población que sufre esta condición, y la identificación de 4 perfiles con grados variables de compromiso de la calidad de vida y dolor es reflejo de esta heterogeneidad. Estos perfiles pueden ser una buena guía para direccionar el manejo de los pacientes y pueden servir como signos de alarma para alertar al clínico sobre ciertos grupos de pacientes que requieren una atención más especializada.

Como principal conclusión, con este estudio se busca resaltar la importancia de la medicina personalizada en el manejo de los pacientes con AR. Es esencial que el enfoque terapéutico de cada paciente sea lo más específico posible para que se ajuste a sus necesidades, expectativas y comorbilidades. Al respecto, también hay que resaltar que el manejo siempre debe ser multidisciplinario, dando especial importancia a factores psicosociales y emocionales, y empleando modalidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. De esta forma los desenlaces clínicos de los pacientes serán mejores e impactar positivamente su calidad vida.

REFERENCIAS

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;376(9746):1094–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
2. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla R-D, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res* [Internet]. 2013;56(2–3):267–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584985>
3. Ajeganova S, Andersson MLE, Frostegård J, Hafström I, Ajeganova S, Andersson MLE, et al. Disease Factors in Early Rheumatoid Arthritis Are Associated with Differential Risks for Cardiovascular Events and Mortality Depending on Age at Onset : A 10-year Observational Cohort Study. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1958–66.
4. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-De La Hoz J, Bernal-Macías S, et al. Gender differences in latin-american patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med* [Internet]. Excerpta Medica, Inc.; 2012;9(6):490–510. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2012.10.005>
5. Purabdollah M, Lakdizaji S, Rahmani A, Hajalilu M, Ansarin K. Relationship between Sleep Disorders, Pain and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J caring Sci* [Internet]. 2015;4(3):233–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4591615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Lee YC, Frits ML, Iannaccone, Christine K. Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, Cui J. Subgrouping of rheumatoid arthritis patients based on pain, fatigue, inflammation and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2006–14.
7. Rogers H, Brotherton H, De Luis A, Olivera-plaza S, Córdoba-patiño A, Peña-altamar M. Depressive symptoms are independently associated with pain perception in Colombians with rheumatoid arthritis. *Acta Reum Port*. 2015;40(1):40–

- 9.
8. Sokka T, Pincus T. Poor physical function, pain and limited exercise: risk factors for premature mortality in the range of smoking or hypertension, identified on a simple patient self-report questionnaire for usual care. *BMJ Open* [Internet]. 2011;1(1):e000070. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3191419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(10):581–92. Available from: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v10/n10/full/nrrheum.2014.64.html>
10. Sharpe L. Psychosocial management of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis: Challenges and solutions. *J Pain Res*. 2016;9:137–46.
11. Ryan S, McGuire B. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. *Br J Health Psychol*. 2015;
12. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, Wheeler M, Pande I, Walsh D a. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(11):1–9. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/11>
13. Sg M, Stockmarr A, Em B. Correlations between fatigue and disease duration , disease a ctivity , and pain in patients with rheumatoidarthritis : a systematic review . *Scand J Rheumatol*. 2015;2015 Dec 2(Epub):1–7.
14. Ten Klooster PM, Vonkeman HE, Oude Voshaar MAH, Siemons L, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ. Predictors of satisfactory improvements in pain for patients with early rheumatoid arthritis in a treat-to-target study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015;54(6):1080–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433041>
15. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet].

2016;11(1):e0146351. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751969>

16. Pincus T, Gibson KA, Shmerling RH. An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2014;32(5 Suppl 85):S-8. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25365085>
17. Pinto-Gouveia J, Costa J, Marôco J. The first 2-years of Rheumatoid Arthritis: The influence of Acceptance on Pain, Physical Limitation and Depression. *J Health Psychol* [Internet]. 2015;20(1):102–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000386>
18. Franco-Aguirre JQ, Cardona-Tapias AA, Cardona-Arias JA. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide de Medellín-Colombia, 2014. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2015;22(3):153–61. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812315000651>
19. Durham CO,; Fowler T, Donato A, Smith W, Jensen E. Pain management in patients with Rheumatoid arthritis. *Nurse Pract.* 2015;40(5):38–45.
20. Lopez-Olivo M, Siddhanamatha H, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor M. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Rev.* 2014;(6).
21. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(1):1–26.
22. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: systematic review. *Rheumatol.* 2007;46(11):1648–51.
23. Büssing A, Ostermann T, Lüdtkke R, Michalsen A. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: A meta-analysis. *J Pain.* 2012;13(1):1–9.
24. McWilliams DF, Kiely PDW, Young A, Walsh DA. Baseline factors predicting change from the initial DMARD treatment during the first 2 years of rheumatoid arthritis :

- experience in the ERAN inception cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(153).
25. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis : estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. 2014;73(7):1–8.
 26. Santiago V, Raphael K, Chewing B. Pain Predicts Function One Year Later : A Comparison across Pain Measures in a Rheumatoid Arthritis Sample. *Pain Res Treat*. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:Epub.
 27. Aguilera C, Velasco T, Silva K, Ortiz AM, Pati E. Influencia de la estructura de los afectos en la evaluación de la artritis reumatoide mediante la escala visual analógica de dolor , el HAQ y el DAS28. *Reumatol Clínica*. 2012;8(6):328–33.
 28. Amaya-Amaya J, Botello-Corzo D, Calixto O-J, Calderón-Rojas R, Domínguez A-M, Cruz-Tapias P, et al. Usefulness of patients-reported outcomes in rheumatoid arthritis focus group. *Arthritis [Internet]*. 2012;2012:13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3465872&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 21. 2015;(October).
 30. Hoshi D, Tanaka E, Igarashi A, Inoue E, Kobayashi A, Sugimoto N, et al. Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database. *Mod Rheumatol [Internet]*. 2015;7595(April):1–24. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2015.1059983>
 31. Lebart L, Morineau A, Piron M. *Statistique exploratoire multidimensionnelle*. Dunod. Paris; 1995. Chapter 2.
 32. Krol A, Garred P, Heegaard N, Christensen A, Hetland M, Stengaard-Pedersen K, et al. Interactions between smoking, increased serum levels of anti-CCP antibodies, rheumatoid factors, and erosive joint disease in patients with early, untreated rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol [Internet]*. 2015;44(1):8–12. Available from:

<http://informahealthcare.com.e.bibl.liu.se/doi/full/10.3109/03009742.2014.918651>

33. Idolazzi L, Adami S, Capozza R, Bianchi G, Cozzolongo A, Epis O, et al. Suboptimal methotrexate use in rheumatoid arthritis patients in Italy : the MARI study . Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6):895–9.
34. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, Guillemin F, van Sonderen FL, Briançon S, et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. Arthritis Rheum [Internet]. 2001;45(2):111–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11324773>
35. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum [Internet]. Elsevier; 2015;44(2):123–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.001>
36. Lee J, Kim SH, Moon SH, Lee EH. Measurement properties of rheumatoid arthritis-specific quality-of-life questionnaires: systematic review of the literature. Qual Life Res. 2014;23(10):2779–91.
37. Cho S-K, Kim D, Jun J-B, Bae S-C, Sung Y-K. Factors influencing quality of life (QOL) for Korean patients with rheumatoid arthritis (RA). Rheumatol Int [Internet]. 2013;33(1):93–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218643>

ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de Variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Naturaleza</i>	<i>Nivel de Medición</i>	<i>Unidad de Medida</i>	<i>Categorías</i>	<i>Observaciones</i>
Idnumero	Número de Identificación	Cualitativa	Nominal	N/A	Identificación	
Edad_años	Edad en Años Cumplidos	Cuantitativa	Ordinal	Años Cumplidos	Edad	
Género	Género	Cualitativa	Nominal	N/A	1='Femenino'; 2='Masculino'	
EstadoCivil	Estado Civil	Cualitativa	Nominal	N/A	0='Separado, Soltero, Viudo'; 1='Casado o Unión libre'	
Ocupación	Ocupación	Cualitativa	Nominal	N/A	1='Hogar(A ma de Casa, Desemplead o, Pensionado)'; 2='Manual Exclusivo'; 3='Intelectua l Exclusivo, Mixto o Estudiante'	
SES	Estrato Socioeconómico	Cualitativa	Nominal	N/A	1='1 o 2'; 2='3'; 3='4,5 o 6'	
Escolaridad	Escolaridad	Cualitativa	Nominal	Años	1='<9 años'; 2='>=9 años'	
EvolAños	Tiempo de Evolución en Años	Cuantitativa	Ordinal	Años	Tiempo de Evolución en Años	
TiempoEvol	Tiempo de Evolución >= 10 años	Cualitativa	Nominal	N/A	0="<10 años"; 1=">=10 años"	
Erosividad	Erosividad	Cualitativa	Nominal	N/A	0='Negativo'; 1='Positivo'; NA='No hay dato'	
FR	Seropositividad para Factor Reumatoide	Cualitativa	Nominal	N/A	0='Negativo'; 1='Positivo';	

					NA='No hay dato'	
CCP	Seropositividad para anti-CCP	Cualitativa	Nominal	N/A	0='Negativo'; 1='Positivo'; NA='No hay dato'	
MTXact	Uso actual de Metotrexate	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'	
OtrosDMARDs	Uso Actual de Otros DMARDs (Cloroquina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina, Leflunomide)	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'	
CortAct	Uso Actual de Glucocorticoide	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'	
TNF_Act	Uso Actual de Anti-TNF	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'	
BIO_ACT	Uso Actual de Terapia Biológica	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'	
MOVILIDAD	Dimensión de Movilidad de EuroQoL	Cualitativa	Nominal	N/A	NA='No hay dato'; 1='No tengo problemas para caminar'; 2='Tengo algunos problemas para caminar'; 3='Tengo que estar en cama'	Variable Utilizada para Análisis por Clústers
CUI_PERS	Dimensión de Cuidado Personal de EuroQoL	Cualitativa	Nominal	N/A	NA='No hay dato'; 1='No tengo problemas con el cuidado personal'; 2='Tengo algunos problemas para bañarme y vestirme'; 3='Tengo	Variable Utilizada para Análisis por Clústers

					que estar en cama'	
					NA='No hay dato'; 1='No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas'; 2='Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas'; 3='Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas'	
AVD	Dimensión de Actividades de la Vida Diaria de EuroQoL	Cualitativa	Nominal	N/A		Variable Utilizada para Análisis por Clústers
					NA='No hay dato'; 1='No tengo dolor ni malestar'; 2='Tengo dolor moderado o malestar'; 3='Tengo mucho dolor o malestar'	
DOLOR_MAL	Dimensión de Dolor y Malestar de EuroQoL	Cualitativa	Nominal	N/A		Variable Utilizada para Análisis por Clústers
					NA='No hay dato'; 1='No estoy angustiado ni deprimido'; 2='Estoy moderadamente angustiado'; 3='Estoy muy angustiado o deprimido'	
ANG_DEP	Dimensión de Angustia y Depresión de EuroQoL	Cualitativa	Nominal	N/A		Variable Utilizada para Análisis por Clústers

EUROQOLRES	Índice derivado de computar las 5 Dimensiones del EuroQoL, da un resultado numérico continuo de -0,07 a 1.	Cuantitativa	Ordinal	N/A	Si - 0,07='severo de la calidad de vida'; 1='No hay compromiso de la calidad de vida'	Variable Utilizada para Análisis por Clústers
EUROQOLEVA	Escala Visual Análoga de EuroQoL	Cuantitativa	Ordinal	N/A	0='Peor estado de salud imaginable' ; 100='Mejor estado de salud imaginable'	Variable Utilizada para Análisis por Clústers
PerfilDolor	Perfil de dolor al que Pertenece el Paciente de Acuerdo con su Grado de Dolor y Compromiso de la Calidad de Vida	Cualitativa	Nominal	N/A	1='Compromiso Severo de Calidad de Vida y Dolor Moderado a Severo'; 2='Dolor severo con compromiso moderado en calidad de vida'; 3='Dolor Moderado con compromiso moderado de calidad de vida'; 4='Sin compromiso de Calidad de Vida	Variable Derivada de Análisis por Clústers
DAS28_ini	Valor de DAS-28 al momento de Ingreso al Programa de Artritis de la Institución.	Cuantitativa	Razón	N/A	Si <= 3,2='No actividad'; Si [3,2-5,1]='Actividad Moderada'; Si > 5,1='Muy activa'	

CDAI_ini	Valor de CDAI de Ingreso al Programa de Artritis de la Institución.	Cuantitativa	Razón	N/A	Si >= 2,8 = 'No actividad'; Si (2,8-10] = 'Actividad Leve'; Si (10-22] = 'Actividad Moderada'; Si > 22 = 'Actividad Severa'
MDHAQ_ini	Valor de MDHAQ de Ingreso al Programa de Artritis de la Institución.	Cuantitativa	Razón	N/A	0='Se pueden llevar a cabo todas las actividades sin ninguna dificultad'; 3='Es imposible llevar a cabo actividades de la vida diaria'; NA='No hay dato'
FM	Antecedente de Fibromialgia	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'
OtrosSSC	Antecedente de Otros Síndromes de Sensibilización Central (Colon Irritable y/o Migraña)	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'
SSC	Antecedente de Síndromes de Sensibilización Central (Colon Irritable, Migraña o Fibromialgia)	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'
OA	Antecedente de Osteoartrosis	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'
HTA	Antecedente de Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Sí'

EnfCerV	Antecedente de Enfermedad Cerebrovascular (ACV Isquémico o Hemorrágico Previo)	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
EnfCor	Antecedente de Enfermedad Coronaria	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
OtrasEnfCV	Antecedente de Otras Enfermedades Cardiovasculares (Arritmias, Insuficiencia Cardíaca o Cardiopatía)	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
EnfCV	Antecedente de Enfermedad Cardiovascular	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
Neoplasia	Antecedente Neoplasia de Órgano Sólido o Melanoma	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
DM	Antecedente de Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
Hipotir	Antecedente de Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
Psiq	Antecedente de Patología Psiquiátrica	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
ERC	Antecedente Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
EPOC	Antecedente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'
Demencia	Antecedente de Demencia	Cualitativa	Nominal	N/A	0='No';1='Si'

ANEXO 2
Formulario de Inclusión
Artritis

Datos Demográficos

Número de Formulario	
Número de Documento del Paciente	
Tipo de Documento	
Primer Apellido	
Segundo Apellido	
Primer Nombre	
Segundo Nombre	
Fecha de Nacimiento (DD/MM/AAAA)	
Edad (en años cumplidos)	
Sexo (Masculino o Femenino)	
Estado Civil	
Departamento de residencia	
Ciudad de residencia	
Nivel socioeconómico	
Nivel educativo (Años)	
Ocupación	
Teléfono de contacto	
Origen (Rural o Urbano)	
Diagnóstico (CIE-10)	
Fecha de actualización de información (DD/MM/AAAA)	
¿El paciente se encuentra activo en el programa? (Si o No)	

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD Y RESULTADOS DE LABORATORIOS

Tiempo de evolución (Años)	
¿Hallazgos radiológicos? (Erosiva/No Erosiva/Sin información)	
Marcadores Inmunológicos	
Factor Reumatoide (Positivo/Negativo/Sin información)	
Factor Reumatoide Resultado (IU/MI)	
Anti-CCP (Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-CCP Resultado (IU/MI)	
ANA título	
ANA patrón	
Anti-DNA(Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-DNA título	
Anti-RO/SSA (Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-RO/SSA Resultado (IU/MI)	
Anti-LA/SSB (Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-LA/SSB Resultado (IU/MI)	
Anti-Sm (Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-Sm Resultado (IU/MI)	
Anti-RNP (Positivo/Negativo/Sin información)	
Anti-RNP Resultado (IU/MI)	
Otros Laboratorios	
C3 Resultado (valor más bajo) mg/dl	
C4 Resultado (valor más bajo) mg/dl	

PPD (mm)	
Creatinina Sérica (valor más alto en mg/dl)	

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES (Marque si está presente)

Dermatológicas	
Nódulos Reumatoides	
Xerodermia	
Vasculitis Leucocitoclástica o Purpura Palpable	
Úlceras Cutaneas	
Sistema Nervioso	
Mononeuritis Multiplex	
Neuropatía Periférica	
Radiculopatía	
Cardiopulmonares	
Neumonía Intersticial	
Hipertensión Pulmonar	
Fibrosis Pulmonar	
Oculares	
Escleromalacia	
Episcleritis	
Queratitis	
Uveítis	
Queratoconjuntivitis sicca	
Otras (especifique)	
Renales	

Nefrotoxicidad por medicamentos	
Nefropatía Primaria	
Nefropatía Secundaria	
Hematológicas	
Neutropenia	
Trombocitopenia	
Anemia Hemolítica	
Anemia de Enfermedad Crónica	
Hepáticas	
Elevación de transaminasas	
Ictericia	
Esteatohepatitis	

TRATAMIENTOS

Medicamento	Dosis	Actual o Previo	Fecha de inicio de tratamientos (DD/MM/AAAA)	Fecha de fin de tratamientos (DD/MM/AAAA)
Metotrexate				
Sulfasalazina				
Leflunomida				
Tofacitinib				
Cloroquina				
Hidroxicloroquina				
Azatioprina				
Ciclosporina				
Prednisolona				

Deflazacort				
Etanercept				
Infliximab				
Golimumab				
Adalimumab				
Certolizumab				
Abatacept SC				
Abatacept IV				
Rituximab				
Tocilizumab				
Cyclophosphamide				
Mycophenolate				
Ustekinumab				

Causa de Suspensión para Tratamientos Previos

Medicamento	Causa de Suspensión

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Tratamiento para Tuberculosis

Tratamiento para TB Latente (Si/No/NA)	
Tratamiento para TB Activa (Si/No/NA)	

Panel de Enfermedades Infecciosas

PPD Positiva (TB Latente) antes de la inmunoterapia (Si/No/NA)	
PPD Positiva (TB Latente) durante inmunoterapia (Si/No/NA)	
Conversión de TB Latente a TB Activa durante inmunoterapia (Si/No/NA)	
Desarrollo de TB Activa durante terapia biológica (Si/No/NA)	
Quantiferon Positivo (Si/No/NA)	
HBsAg Positivo (Si/No/NA)	
Anti-HCV Positivo (Si/No/NA)	
VDRL positivo (Si/No/NA)	
VIH-Positivo (Si/No/NA)	
Rx de tórax sugestiva de TB antes de inmunoterapia (Si/No/NA)	
Rx de tórax sugestiva de TB después de inmunoterapia (Si/No/NA)	

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, DISCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Medida	Valor
DAS-28 al momento de ingreso al programa	
DAS-28 en la última valoración	
CDAI al momento de ingreso al programa	
CDAI en la última valoración	
SDAI al momento de ingreso al programa	
SDAI en la última valoración	
MDHAQ al momento de ingreso al programa	

MDHAQ en la última valoración	
EuroQoL al momento de ingreso al programa	
EuroQoL en la última valoración	

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Condición	Marque si está presente	Fecha de Diagnóstico (DD/MM/AAAA)
Accidente cerebrovascular		
Biopsia renal		
Cáncer		
Cirugía Plástica		
Depresión		
Diabetes tipo 1		
Diabetes tipo 2		
Diálisis		
Dislipidemia		
Enfermedad Arterial Periférica		
Enfermedad Coronaria		
EPOC		
Antecedente de Tabaquismo previo		
Fibrilación auricular		
Hipertensión		
Hipotiroidismo		
Infarto Agudo de Miocardio		
Falla cardíaca		

Falla renal		
Neoplasia		
Obesidad		
Osteoporosis con fractura patológica		
Osteoporosis sin fractura patológica		
Tiroiditis de Hashimoto		
Antecedente de Transfusión		
Trombosis Venosa Profunda		
Tuberculosis		
Anti-TPO Positivo		
Tabaquismo Actual		
Protesis (Rodilla/Cadera)		
Otro (especifique)		
Otro (especifique)		
Otro (especifique)		

ANTECEDENTES FAMILIARES

Condición	Parentesco	Información Adicional
Accidente cerebrovascular		
Artritis Reumatoide		
Asma		
Cáncer		
Cirrosis Biliar Primaria		
Depresión		
Dermatomiositis		

Diabetes tipo 1		
Diabetes tipo 2		
Dislipidemia		
Enfermedad Arterial Periférica		
Enfermedad Coronaria		
EPOC		
Nefropatía		
Esclerosis Sistémica		
Espondiloartropatía		
Fibrilación Auricular		
Hepatitis Autoinmune		
Hipertensión		
Hipotiroidismo		
Infarto agudo de miocardio		
Falla cardíaca		
Lupus eritematoso sistémico		
Miastenia Gravis		
Neuromielitis crónica		
Obesidad		
Osteoporosis		
Psoriasis		
Síndrome Antifosfolípido		
Síndrome de Sjogren		
Transplante renal		
Trombosis venosa profunda		
Tuberculosis		
Vasculitis sistémica		

Otro 1		
Otro 2		
Otro 3		

POLIAUTOINMUNIDAD

Condición	Marque si está presente	Fecha de diagnóstico (DD/MM/AAAA)
Cirrosis Biliar Primaria		
Dermatomiositis		
Diabetes tipo1		
Esclerosis sistémica		
Espondiloartropatía		
Hepatitis Autoinmune		
Enfermedad Tiroidea Autoinmune		
Lupus Eritematoso Sistémico		
Miastenia Gravis		
Neuromielitis Óptica		
Psoriasis		
Síndrome Antifosfolípido		
Síndrome de Sjogren		
Vitiligo		

ANEXO 3. Consentimiento Informado CREA



Pag. 1/4

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. La finalidad y uso de los datos personales por usted suministrados, serán para fines científico de investigación y de contacto con el paciente.
5. En aplicación del artículo 15 de la constitución política de la ley 1581 de 2012, la Universidad del Rosario informa a todos los participantes en este estudio, que sus datos personales se tratarán en concordancia con la política interna de protección de datos personales, puesta a su disposición a través del siguiente link <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4503/PoliticaTratamientoProteccionDatosPersonales.pdf>. Igualmente se dispuso del siguiente correo para la recepción de solicitudes habeas.data@urosario.edu.co.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) y cuales mecanismos se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes, sus familiares sanos o que padezcan también, de alguna enfermedad autoinmune. Estos genes (ADN y ARN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes, las células y otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre o que están en la saliva) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA perteneciente a la Universidad del Rosario.

PROCEDIMIENTO:

Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su condición de salud. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Es posible que sienta un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón.

APROBADO

Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales (que nosotros individualizaremos) tomaremos una muestra adicional de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial (Oragene) y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

Las moléculas que extraeremos de la sangre o de la saliva (ADN, ARN, suero o células) serán almacenadas anónimamente en un biobanco bajo custodia del CREA hasta que se realicen los siguientes estudios con fines de investigación:

1. **Extracción de células de la sangre.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación de las células mononucleadas no granulocíticas (PBMCs). Una vez aisladas, estas células serán almacenadas en nitrógeno líquido indefinidamente hasta usarlas en su totalidad en los estudios de investigación. Una vez éstas sean cultivadas, se almacenarán en las incubadoras del cuarto de cultivo por un tiempo máximo de 7 días. Este material será utilizado para la extracción de ADN y para las pruebas funcionales como se describe a continuación.
2. **Extracción de ADN.** El ADN podrá ser obtenido a partir de la muestra de sangre, de la muestra de saliva así como de células de la sangre almacenadas. El ADN será utilizado para los análisis genéticos y epigenéticos como se describe a continuación.
3. **Extracción de ARN.** El ARN será extraído a partir de la muestra de sangre. El ARN será utilizado para la realización de análisis genéticos como se describe a continuación.
4. **Análisis genéticos:** Con el ADN y el ARN previamente extraídos se realizarán unas pruebas con el que se podrán determinar alteraciones en algunos genes (llamadas científicamente polimorfismos) relacionados con las enfermedades autoinmunes. Para ello se utilizarán pruebas conocidas como microarreglos, PCR en tiempo real y captura de exones.
5. **Análisis epigenéticos:** Con el ADN previamente extraído se evaluarán los cambios que van más allá de los genes (conocidos científicamente como cambios epigenéticos). Para ello se utilizarán pruebas conocidas como Metiloma y Ensayo ChIP-Seq.
6. **Análisis funcionales** A las células de la sangre previamente extraídas se les determinará la presencia de proteínas que podrían estar involucradas en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
7. **Pruebas serológicas.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación del suero de los otros componentes sanguíneos con el fin de determinar la presencia de moléculas que defienden al organismo (comúnmente llamados anticuerpos).

RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera.



Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la que usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

BENEFICIOS:

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar sus muestras en un biobanco que estará compuesto por ADN, ARN, suero y células. Estas muestras serán almacenadas indefinidamente hasta su uso, bajo la custodia del CREA. Cada muestra será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines de investigación en inmunogenética, la cual se realizará para identificar, evaluar y determinar posibles alteraciones a nivel inmunológico y genético que puedan conllevar al desarrollo de las enfermedades autoinmunes en la población colombiana. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales más tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con:

Juan Manuel Anaya Cabrera –Adriana Rojas Villarraga, Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso. Teléfono: 3499650-3474570 ext. 591, Cel 3208656253. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario

Dr. Ramón Fayad Naffah. Presidente del Comité de Ética en Investigación, la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Teléfono: 3474570 ext. 380 - 249

**AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO
MECANISMOS COMUNES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

Fecha: _____

Yo, _____ identificado con el documento de
identificación No: _____ de _____, acepto voluntariamente
que se tome una muestra de _____, con el fin de analizar las siguientes
moléculas: ADN, ARN, suero y células de la sangre con fines de investigación. Así mismo
declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le
dará a las muestras.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

___ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez
completado el estudio.

___ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la
posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante
nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra,
en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es),
objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis
datos de identificación.

Sí: ___ No: ___

- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s)
entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en
anonimato mis datos de identificación.

Sí: ___ No: ___

- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras
instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo
interinstitucional previo y se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: ___ No: ___

Firma: _____

Nombre: _____

Documento de Identidad: _____

Testigo 1: _____

Firma: _____

Doc. Ident: _____

Tel: _____

Relación

con paciente: _____

Testigo 2: _____

Firma: _____

Doc. Ident: _____

Tel: _____

Relación

con paciente: _____

Firma del Investigador: _____

Registro Médico: _____

Fecha: _____