

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE TRATADOS CON ABATACEPT SUBCUTÁNEO ATENDIDOS EN
UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

OSCAR EDUARDO GÓMEZ CÁRDENAS

Asesor

NICOLÁS MOLANO GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, mayo 5 de 2017

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE TRATADOS CON ABATACEPT SUBCUTÁNEO ATENDIDOS EN
UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

OSCAR EDUARDO GÓMEZ CÁRDENAS

Asesor

NICOLÁS MOLANO GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Bogotá D.C, mayo 5 de 2017

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Juan Manuel Anaya, Rubén Darío Mantilla, Juan Camilo Sarmiento, la Doctora Adriana Rojas y el Profesor Nicolás Molano González, del Centro de Estudio de Enfermedades (CREA) de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, por sus enseñanzas en el campo de la investigación en ciencias de la salud y por compartir su visión del estudio del origen común de las enfermedades autoinmunes como modelo del ejercicio de la medicina personalizada.

Así mismo, a todos los integrantes del CREA por compartir conocimientos y experiencias que me permitieron crecer a nivel personal y profesional.

A Liliana Velandia por salvaguardar la calidad del dato.

A Jairo Alonso Sierra, por compartir sus ideas y sus percepciones del significado de la medicina como profesión y opción de vida.

A mi familia por su apoyo incondicional y ser siempre una motivación.

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

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



CONTENIDO

	<i>pág</i>
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	13
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. MARCO TEÓRICO.....	15
2.1 ARTRITIS REUMATOIDE.....	15
2.2 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN	18
2.3 SEGUIMIENTO.....	20
2.4 TRATAMIENTO	21
2.5 ABATACEPT.....	22
2.6 RIESGO DE INFECCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA AR.....	23
3. HIPÓTESIS	26
4. OBJETIVOS	27
4.1 OBJETIVO GENERAL	27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5. METODOLOGÍA.....	29
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	29
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	29
5.3 POBLACIÓN	30
5.3.1 Criterios de inclusión.....	30
5.3.2 Criterios de exclusión.....	30
5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	31
5.4.1 Diagrama de variables	31
5.4.2 Tabla de variables.....	31



5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN	34
5.5.1 Fuente de información	34
5.5.2 Instrumento de recolección de información.....	34
5.5.3 Proceso de obtención de la información	35
5.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	35
5.6.1 Selección	35
5.6.2 Información	35
5.6.3 Confusión.....	36
5.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	36
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSIÓN	53
9. CONCLUSIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	59
ANEXOS	67

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide es disminuir la actividad de la enfermedad modulando el sistema inmunológico, siendo las infecciones un efecto adverso común. Abatacept presenta efecto inmunomodulador al inhibir la coestimulación de linfocitos T, disminuyendo la actividad inflamatoria del paciente.

OBJETIVO: Determinar los factores asociados a la presentación de infecciones en pacientes con artritis reumatoide tratados con abatacept subcutáneo.

METODOLOGÍA: Estudio analítico de corte transversal. Se establecieron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes. Se determinaron mediante análisis estadístico aquellas que se relacionaron con la presentación de infecciones.

RESULTADOS: Se incluyeron 59 (83,09%) mujeres y 12 (16,90%) hombres, con edad promedio de 50,92 años (DE 13,50). 47 (66,19%) tuvieron al menos 1 reporte de infección. Haber recibido más de un antiTNF se relaciona con un menor número de reportes por paciente ($p = 0,046$). La relación entre el número de antiTNF previos y la presentación de infecciones ($p = 0,047$) y el número de eventos reportados ($p = 0,011$) es independiente del sexo y la edad del paciente. Durante los primeros 5 meses de tratamiento hay una mayor probabilidad de presentar infecciones recurrentes (Spearman = -0,42).



CONCLUSIONES: Antes de iniciar tratamiento con abatacept se debe considerar el antecedente de tratamiento previo con antiTNF para la artritis reumatoide y hacer un seguimiento estrecho durante los primeros 5 meses. Es necesario realizar estudios poblaciones con muestreo probabilístico que exploren factores que permitan construir perfiles de riesgo del tratamiento.

Palabras clave (DeCS): Antirreumáticos; inmunomoduladores; CTLA-4; autoinmunidad; biológicos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of treatment for rheumatoid arthritis is to decrease the activity of the disease by modulating the immune system, with infections being one of the common adverse effects. Abatacept has immunomodulatory effect by inhibiting the co-stimulation of T lymphocytes reducing the inflammatory activity.

OBJECTIVE: To determine the factors associated with the presentation of infections in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous abatacept.

METHODS: Cross-sectional analytical study. The sociodemographic clinical and paraclinical characteristics of the patients were established. Statistical analysis determined those that were related to the presentation of infections.

RESULTS: We included 59 (83.09%) women and 12 (16.90%) men with a mean age of 50.92 years (SD 13.50). 47 (66.19%) had at least 1 infection report. Having received more than one antiTNF is associated with a lower number of reports per patient ($p = 0.046$). The relationship between the number of previous antiTNFs and the presentation of infections ($p = 0.047$) and the number of reported events ($p = 0.011$) is independent of the sex and age of the patient. During the first 5 months of treatment there is a greater likelihood of recurrent infections (Spearman = -0.42).

CONCLUSIONS: Before initiating treatment with abatacept, history of previous treatment with antiTNF for rheumatoid arthritis should be considered, a close follow-up should be considered during the first 5 months. It's necessary to carry out population studies with probabilistic sampling that explore factors that allow the construction of risk profiles for infections.



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1771 del 22 de marzo de 2007

Keywords (MeSH) Antirheumatic agents; Immunologic factors; CTLA-4 antigen; autoimmunity; biological therapy.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que puede presentar compromiso local o sistémico multiorgánico (1). A nivel articular se han descrito cambios asociados a la inflamación como la hiperplasia de las células del revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales y edema e infiltración por células mononucleares, que contribuyen a la destrucción de la articulación (2).

El tratamiento de la AR se basa en la utilización de medicamentos que modifican la respuesta inflamatoria a través de la modulación del sistema inmunológico, mejorando los síntomas, la discapacidad, el deterioro de la calidad de vida de los pacientes y el daño articular ocasionado por la enfermedad (3).

Para cumplir este objetivo se utilizan los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), contándose con FARME convencionales y FARME biológicos (4). Los FARME convencionales incluyen una serie de medicamentos que por diferentes mecanismos de acción disminuyen la proliferación de células y la secreción de citoquinas proinflamatorias. Los FARME biológicos son moléculas con un blanco terapéutico definido. Se tienen aquellos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), una citoquina clave en la estimulación de la respuesta inflamatoria presente en la enfermedad. Rituximab, un depletor de linfocitos CD20 positivos, y tocilizumab, un anticuerpo dirigido contra el receptor de interleucina 6



(IL-6). Abatacept (ABA) es un FARME biológico que interfiere con la coestimulación de linfocitos T, un paso esencial en la activación de la respuesta inmunológica. Actualmente se cuenta además con un FARME sintético, el tofacitinib, un inhibidor de janus kinasa (JAK) 1 y 3 (5).

La depresión del sistema inmunológico como estrategia terapéutica conlleva efectos secundarios al tratamiento de la AR, como el riesgo de presentar infecciones. Comparado con la población general, este riesgo se aumenta independientemente del grupo farmacológico empleado. Sin embargo, si se comparan las proporciones de infecciones en pacientes tratados con FARME biológicos con los tratados con FARME convencionales, el riesgo de infección es mayor en el primer grupo (6).

Se ha estudiado el perfil de seguridad de los biológicos anti-TNF adalimumab, etanercept e infliximab, encontrándose que si bien, comparado con los FARME convencionales, el riesgo de infección seria es mayor, no se encontraron diferencias significativas entre las 3 moléculas (7). La mortalidad y la morbilidad prolongada de la AR y los beneficios del tratamiento con FARME sobre la historia natural de la enfermedad debe sopesarse con el riesgo de presentación de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La AR por si misma tiene una alta mortalidad por infecciones (8), sin embargo, a pesar de los efectos adversos de los FARME, una buena respuesta al tratamiento pueden suponer una disminución de este riesgo (9).

La selección del tratamiento para cualquier paciente con AR debe llevarse a cabo a través de un proceso de prescripción racionalizado y personalizado, prestando especial atención al perfil de seguridad de los diferentes fármacos y como este podría influir en el desenlace de la terapia.



Con el fin de anticipar los efectos adversos del tratamiento de la AR, se han estudiado diversos métodos para predecir su presentación, en el caso de las infecciones, se han realizado enfoques desde las características de la enfermedad, las comorbilidades y el tratamiento administrado al paciente (10,11). Por esta razón, además de establecer el perfil del paciente respondedor a la terapia con abatacept (ABA) subcutáneo (SC), es de suma importancia establecer el perfil de riesgo, de acuerdo a los posibles eventos adversos, entre estos las infecciones, para optimizar y lograr las metas de tratamiento.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La identificación de factores asociados a la presentación de infecciones en pacientes que reciben manejo modificador de la enfermedad con ABA SC, busca facilitar la toma de decisiones para el tratamiento de estos individuos, basado en las características de la enfermedad y los antecedentes del paciente, previendo complicaciones por la presentación de infecciones y el impacto que estas tienen en el estado de salud del paciente, los costos para el sistema de salud y la continuidad del tratamiento.

La administración de la mejor estrategia terapéutica conlleva las indicaciones para el fármaco elegido, su efectividad y seguridad, así como las condiciones sociales del paciente. En Colombia no se conoce que características del paciente suponen un aumento del riesgo de infección al recibir tratamiento con ABA SC, por esta razón se caracterizó un grupo de pacientes con diagnóstico de AR tratados con ABA SC que asistieron a consulta en una I.P.S. especializada de la ciudad de Bogotá.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores se asocian con la presentación de infecciones en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tratados con ABA SC?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad autoinmune caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que puede presentar compromiso a nivel articular con acumulación intraarticular de mediadores inflamatorios, hiperplasia de las células del revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales y edema e infiltración por células mononucleares, que contribuyen a la destrucción progresiva de la articulación. A nivel extraarticular se presentan manifestaciones que pueden generar compromiso a órganos específicos o multiorgánico (1).

La enfermedad tiene una prevalencia que varía según la población donde se estudie, encontrándose entre el 0,1 y 6% (12). En Colombia se ha estimado una prevalencia global de 0,9/100 habitantes, siendo más frecuente en mujeres que hombres (relación 4:1), observándose un incremento progresivo de la incidencia con la edad (13).

En la actualidad no se conoce una causa específica de su origen, como en las demás enfermedades del grupo de las enfermedades autoinmunes (EAI), se han establecido diversos factores asociados a su presentación, teniendo influencia sobre la aparición de la enfermedad factores poblacionales, genéticos y medioambientales, mecanismos compartidos en la patogenia de las EAI. Este origen común de las EAI se conoce como la tautología autoinmune (14).



La respuesta inmunológica contra antígenos del espacio articular, el sitio de perpetuación inflamatoria, es uno de los factores asociados a la génesis de la AR. La estructura del cartílago articular consiste en colágeno y proteoglicanos, componentes estructurales contra los cuales se dirigen los autoanticuerpos presentes en las articulaciones de los pacientes con AR en mayor medida respecto a las personas sanas, y que pueden preceder la aparición de síntomas o títulos positivos del factor reumatoideo (FR) (2).

Los polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II), en especial el alelo HLA-DRB1*04, que contiene la secuencia de aminoácidos QKRAA en la región HLA-DRB1, conocida como el epítoto compartido (EC), es uno de los determinantes genéticos del desarrollo de la enfermedad, asociado a la inmunogenicidad mediada en parte por la citrulinización de la calreticulina de superficie celular, con la cual el EC interactúa como ligando, activando la desregulación inmunogénica (15). El EC, aportando a la carga genética de la enfermedad, se ha involucrado, mediante su interacción con factores ambientales como el consumo de cigarrillo, en la producción de autoanticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (aCCP) (16). A su vez, la asociación entre aCCP y algunos alelos relacionados con el EC han mostrado aumentar la susceptibilidad a desarrollar un fenotipo erosivo de la enfermedad (17).

Las infecciones producidas por microorganismos, como algunas especies de *Proteus* y *E. coli*, así como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, pueden alterar la respuesta inmunológica normal, induciendo una pérdida de tolerancia a lo propio, donde mediante un mecanismo de mimetismo molecular se estimula la conformación de inmunocomplejos. A su vez, estos complejos inducen la producción de FR, un autoanticuerpo dirigido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (18).



Las manifestaciones articulares conllevan un deterioro paulatino que puede producir erosión, con la subsecuente deformidad articular, disminución de la capacidad funcional y de la calidad de vida relacionada con la salud, incluyendo a ambos sexos y todos los grupos etarios afectados por la enfermedad (19). En un metaanálisis de la utilización del SF36, un cuestionario que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud; el punto hasta el cual la salud de un individuo impacta su funcionalidad y percepción de bienestar en el aspecto mental, social y físico de su vida (20), en pacientes con AR, se encontró un puntaje de 34.1 de 100 en el componente físico y de 45,6 en el componente mental, evidenciando el impacto de la enfermedad en el bienestar físico y mental de los pacientes, exhortando a contemplar este aspecto en la evaluación y las intervenciones incluidas en el manejo de la AR (21).

La expectativa de vida se reduce en los pacientes con AR, presentándose un aumento de la mortalidad que se hace aparente en los primeros años y se incrementa con la duración de la enfermedad. La mayoría de muertes son atribuibles a infecciones, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar (22). En especial, la tasa estandarizada de mortalidad para infecciones se ha visto aumentada según la duración de la enfermedad, siendo de 11.1 a los 18 años de seguimiento, incrementándose a 14.9 después de 27 años seguimiento (23).

Las características de la enfermedad, su carácter crónico y modelo de tratamiento generan un impacto económico importante en los sistemas de salud. Considerada en general una enfermedad de alto costo, la carga económica de la enfermedad depende en aproximadamente el 87,9% de los medicamentos usados en su tratamiento (24).



2.2 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la AR debe sospecharse en aquellos pacientes que consulten dolor en al menos en una articulación, asociado a inflamación, que no sea explicable por otra causa. La sospecha diagnóstica aumenta si el paciente es de sexo femenino, tiene antecedentes de consumo de tabaco e historia familiar de la enfermedad. La probabilidad se eleva con el número de articulaciones pequeñas involucradas (25). Se ha reportado que hasta un 26,9% de los pacientes que consultan por artralgia pueden tener diagnóstico de artritis reumatoide (26). Además de la clínica de dolor e inflamación articular en pacientes mayores de 16 años, cuya duración sea mayor a 2 semanas, la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, recomienda el uso de los aCCP y el FR para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con AR y sugiere el uso de la medición de los niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) para establecer el diagnóstico de artritis temprana. El uso de las radiografías de manos o pies se reserva para establecer el pronóstico de la enfermedad, mas no su diagnóstico, debido a su limitada capacidad discriminadora (27).

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó en 1987 sus criterios para AR (Tabla 1) (28). Estos criterios pueden constituirse en un apoyo para el enfoque del paciente con síntomas articulares, sin embargo, su fin es estandarizar la definición de la enfermedad a través de diferentes sitios geográficos para hacer comparables los grupos de pacientes y asegurar que se estudia la enfermedad de forma consistente (29).

Tabla 1. Criterios ACR 1987 para AR (28)*.

Criterio	Definición
Rigidez matinal	Rigidez matutina articular o peri-articular, con una duración de al menos 1 hora antes de presentar la máxima mejoría
Artritis de 3 o más áreas articulares	Inflamación de al menos 3 áreas articulares observada por un médico. Las 14 posibles áreas son las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
Artritis de pequeñas articulaciones	Al menos 1 área inflamada en carpos, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales
Artritis simétrica	Compromiso simultáneo de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies extensoras, o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico
Factor reumatoide positivo	Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide en suero por cualquier método
Cambios radiográficos	Cambios radiográficos típicos de artritis reumatoide en proyección posteroanterior de manos y carpos, que incluya erosiones o decalcificación ósea localizada o yuxtaarticular

*Para efectos de clasificación, se dice que un paciente tiene AR si cumple al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben haber estado presentes por al menos 6 semanas.

En 2010 fueron publicados en conjunto por el ACR y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) unos nuevos criterios para AR (Tabla 2), enfocados en las características de las etapas tempranas de la enfermedad que se asocian con una presentación persistente y/o erosiva, más que definirla en sus etapas tardías (30). Respecto a los criterios de 1987, los criterios de 2010 se dirigen hacia una población con artritis indiferenciada no explicada por otras causas, se excluyen la rigidez matinal y los nódulos reumatoideos (considerados una característica tardía) y, se incluyen los aCCP como marcadores inmunológicos, y se hace una ponderación según el título de estos y el FR. Se incluyeron además los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) (31).

**Tabla 2.** Criterios ACR/EULAR 2010 para AR (30,31) *.

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y aCCP negativos	0
FR y/o aCCP positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o aCCP positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

*Es necesario un puntaje ≥ 6 para clasificar a un paciente como AR definida.

2.3 SEGUIMIENTO

La actividad de la enfermedad, una medida de la persistencia de la actividad inflamatoria, el compromiso articular y el efecto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente, hace parte importante del seguimiento del tratamiento y el planteamiento de metas terapéuticas (32). Dentro de los instrumentos objetivos de medición de la actividad, uno de los más utilizados, el DAS28 (Disease Activity Score), se basa en el conteo del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, los niveles de proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y el VAS global, una medición del paciente sobre su nivel de discapacidad debido a la enfermedad y arroja un resultado numérico de 0 a 10 que se interpreta así: remisión: $\text{DAS28} \leq 2.6$, baja actividad de la enfermedad: $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$, moderada actividad de la enfermedad: $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ y alta actividad de la



enfermedad: DAS28> 5.1 (33). Otro de los instrumentos es el HAQ (Health Assessment Questionnaire, que, a través de una serie de preguntas sobre la capacidad del paciente de realizar actividades cotidianas, le asigna un puntaje de 0 a 3 de acuerdo a la dificultad que se tenga para realizar dichas actividades (34).

La alta actividad de la enfermedad se ha relacionado con niveles bajos de hemoglobina (35) y vitamina D (36) y, con sobrepeso relacionado con el éxito terapéutico (37), por esta razón la evaluación integral en los seguimientos del paciente debe tener en cuenta el resultado del índice de actividad utilizado en el contexto general del paciente y sus metas de tratamiento.

2.4 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es disminuir al máximo la actividad de la enfermedad, controlando la respuesta inmunológica desregulada que conlleva la inflamación crónica asociada a la enfermedad. Se cuenta con tratamiento farmacológico cuyo centro son los FARME, que por diferentes mecanismos de acción modulan la actividad del sistema inmunológico (25). Las recomendaciones van dirigidas hacia el inicio temprano (antes de 4 meses a partir de los síntomas) del tratamiento farmacológico, realizando controles mensuales hasta alcanzar una baja actividad de la enfermedad, empleando cuando sea necesario, la estrategia intensiva (tratamiento escalonado ajustado trimestralmente) (27). Se ha recomendado también que el tratamiento sea orientado hacia el cumplimiento de metas, teniendo como fin máximo lograr la remisión, o de no ser posible, el menor grado de actividad posible con el menos número de medicamentos a las dosis más bajas (38), todo esto englobado en la estrategia T2T (treat to target), donde se emplean los puntos



de corte previamente mencionados del DAS28 para proponer y evaluar objetivos terapéuticos (39).

El tratamiento parte de la base del metotrexate como piedra angular, para luego asociar o virar a otros medicamentos del grupo de los FARME convencionales como la sulfasalazina, leflunomida o cloroquina, o, de acuerdo al estado del paciente y las metas de tratamiento, asociar un medicamento biológico, que puede ser del grupo de los antiTNF o no antiTNF o, tofacitinib, un FARME sintético (4).

2.5 ABATACEPT

ABA es un modulador selectivo de la coestimulación de linfocitos T. Una proteína de fusión totalmente soluble que consiste del dominio extracelular del antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos humanos tipo 4 (CTLA-4) unido a la porción Fc de la inmunoglobulina G1 humana. Su mecanismo de acción difiere del de otros FARME en que modula selectivamente la activación de linfocitos T al aprovechar la afinidad del CTLA-4 por las moléculas coestimuladoras CD80/86 en las células presentadoras de antígenos, una de 2 señales requeridas para la activación celular, siendo la segunda la presentación y reconocimiento del antígeno mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (40). De esta manera, ejerce su efecto vía arriba en la cadena de señalización de activación de la respuesta inmune.

El medicamento está disponible en presentación intravenosa (IV), de administración mensual en una dosis titulada por kg de peso. Su efectividad se ha establecido en varios grupos de pacientes. Actualmente también se encuentra en presentación para aplicación SC a una dosis fija de 125 mg cada semana, que ha mostrado



parámetros farmacocinéticos, eficacia, inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad comparable al régimen IV, además de observarse que la respuesta lograda con la dosis IV por peso se mantiene al hacer el cambio a SC (41).

ABA ha mostrado efectividad en el tratamiento de la AR, mejorando los signos y síntomas propios de la enfermedad y disminuyendo su progresión radiográfica, a un nivel comparable al de otros FARME biológicos, siendo efectivo en pacientes sin respuesta al tratamiento con metotrexate (42) y/o antiTNF, pacientes con comorbilidades y de avanzada edad (43). La tolerancia a ABA se ha demostrado en pacientes con falla terapéutica a antiTNF, sin encontrarse diferencia entre hacer un periodo de lavado o no antes del hacer el cambio a ABA, convirtiéndolo en una opción atractiva en este grupo de pacientes (44).

En un análisis integrado de 5 estudios clínicos con ABA, con 4214,6 pacientes año de exposición, con una duración media de $27,3 \pm 9,1$ meses, la incidencia de infecciones serias fue de 1,70 (IC 95% 1,42-2,24), siendo el evento más frecuente la neumonía, seguido de infecciones del tracto urinario y gastroenteritis. La incidencia de malignidad fue de 1,32 (IC95% 1,01-1,72). La incidencia de reacciones adversas en el sitio de aplicación fue de 1,72 (IC95% 1,36-2,17). Estos eventos se presentaron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento, fueron de intensidad moderada y sus incidencias no se vieron incrementadas con el tiempo (45).

2.6 RIESGO DE INFECCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA AR

Los pacientes con diagnóstico de AR frecuentemente presentan infecciones debido a la desregulación del sistema inmunológico que por sí misma se asocia con el proceso autoinflamatorio crónico de la enfermedad, sumada al efecto



inmunosupresor del tratamiento, situación especial, donde es difícil discernir el efecto de cada condición sobre el riesgo global de presentar infecciones (46). Se ha descrito la duración de la enfermedad como un factor asociado a la presentación de infecciones por efecto mismo de la enfermedad, afectando, en orden de frecuencia, la piel, el sistema urogenital, respiratorio, gastrointestinal y otros (47). Las infecciones son uno de los efectos adversos comunes en el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide y una de las razones para interrumpir el tratamiento de forma recurrente en estos pacientes (9). Diversos estudios han tratado de establecer la relación entre el tratamiento modificador y la presentación de infecciones, y, de identificar factores de riesgo asociados, tanto para los antirreumáticos convencionales, como biológicos. Se ha logrado identificar como predictores de infección en AR la edad avanzada, manifestaciones extraarticulares, leucopenia, comorbilidades (EPOC, alcoholismo, diabetes mellitus, enfermedad orgánica cerebral) y el uso de corticoides (48).

En una cohorte de pacientes del noroccidente colombiano, 83 en tratamiento con biológicos y 300 con FARME convencionales, el riesgo ajustado para infecciones no serias a los 12 meses de seguimiento fue de 1,67 (IC 95% 1,05-2,7; $p=0,030$) y de 2,67 (IC 95% 1,12-6,34; $p=0,026$), significativamente mayor en comparación al grupo de FARME convencionales (49).

La terapia con FARMES antiTNF se ha asociado con un incremento significativo del riesgo de presentar infecciones serias en un estudio prospectivo llevado a cabo con pacientes del Registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología (BSRBR). Se registraron 11798 paciente en el grupo tratado con antiTNF y 3598 en los FARMES convencionales. En total 1512 pacientes tratados con antiTNF tuvieron al menos 1 episodio de infección severa, con un HR ajustado de 1,2 (IC95% 1,1-1,5). El riesgo fue similar entre adalimumab, etanercept e infliximab (7).



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1771 del 23 de marzo de 2007

Los estudios realizados con biológicos incluyen pacientes altamente seleccionados. Se ha tratado de establecer, además de la eficacia, la seguridad de estos medicamentos comparada con los FARMES convencionales sin embargo, solo recientemente se han establecido registros nacionales de pacientes con tratamientos biológicos y se están empezando a conocer las experiencias en la vida real con este grupo de medicamentos (7,50,51).

3. HIPÓTESIS

Existen características del paciente que recibe tratamiento con ABA SC que se asocian con la presentación de infecciones.

1. Ho = No hay diferencia en las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas entre los pacientes que presentan infecciones y los que no presentan infecciones mientras se encuentran en tratamiento con ABA SC.

Ha = Existe diferencia en las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas entre los pacientes que presentan infecciones y los que no presentan infecciones mientras se encuentran en tratamiento con ABA SC.

2. Ho = No hay asociación entre las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas con el número de infecciones de los pacientes se encuentran en tratamiento con ABA SC.

Ha = Hay asociación entre las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas con el número de infecciones de los pacientes se encuentran en tratamiento con ABA SC.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores asociados, como el perfil bioquímico y los antecedentes patológicos, farmacológicos y sociodemográficos del paciente, a la presentación de infecciones durante el tratamiento para AR con ABA SC en un grupo de pacientes atendidos en un centro de reumatología de la ciudad de Bogotá.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en tratamiento con ABA SC.
- Identificar los perfiles de autoanticuerpos y reactantes de fase aguda de los pacientes en tratamiento con ABA SC
- Definir la actividad de la enfermedad medida objetivamente en los pacientes en tratamiento con ABA SC.
- Describir los tratamientos farmacológicos previos y concomitantes con ABA SC.



- Establecer las asociaciones marginales de las características de los pacientes tratados con ABA y la presentación de infecciones.
- Evaluar asociaciones estadísticas ajustadas entre la presentación de infecciones en los pacientes con ABA SC y otros factores sociodemográficos y clínicos.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo. Se recolectaron datos sobre diferentes aspectos de pacientes con diagnóstico de AR y se aplicaron métodos estadísticos para identificar factores que se asocian a la presentación de infecciones durante el tratamiento con ABA SC.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de corte transversal para determinar la relación entre las características de los pacientes con AR que influyen en la presentación de infecciones mientras se encuentran en tratamiento con ABA SC por al menos 3 meses. Se caracterizaron 71 pacientes ingresados a la base de datos entre abril de 2014 y septiembre de 2016. Se identificaron todas las infecciones reportadas en el seguimiento mensual que se hizo a estos pacientes desde la creación de la base de datos al punto de corte.



5.3 POBLACIÓN

La población de referencia fueron los pacientes mayores de edad, nacidos en Colombia, con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron a la consulta ambulatoria de reumatología en Bogotá en la Fundación para la Investigación en Dermatología y Reumatología – Funinderma. La población objetivo, fueron aquellos que iniciaron tratamiento con ABA SC.

5.3.1 Criterios de inclusión

- Nacido en Colombia
- Mayor de 18 años.
- Diagnóstico de artritis reumatoide.
- Cumplimiento de criterios ACR 1987 para AR.
- Recibir tratamiento con ABA SC entre abril de 2014 y septiembre de 2016.

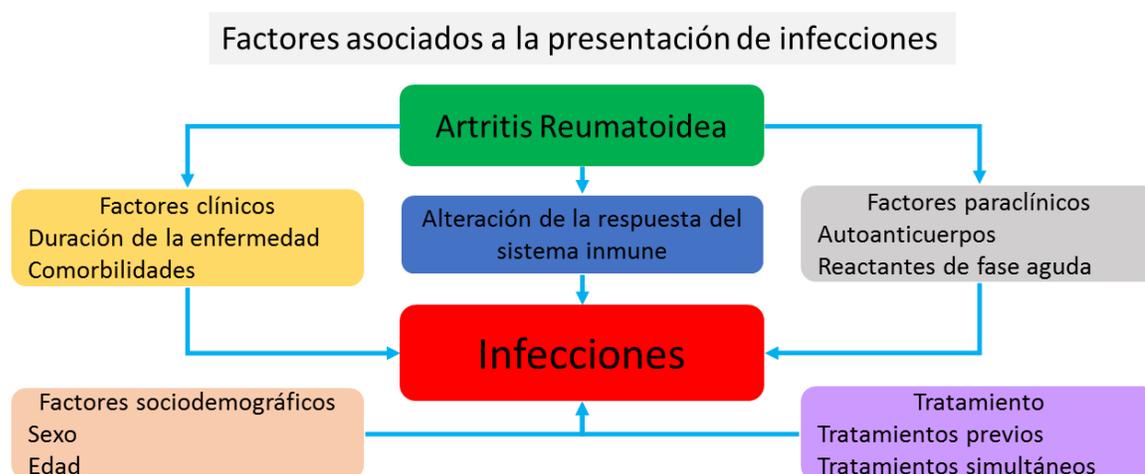
5.3.2 Criterios de exclusión

- No contar con consentimiento informado
- Tratamiento con ABA SC por un periodo menor a tres meses.
- Pérdida del seguimiento después de iniciar ABA SC

5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.4.1 Diagrama de variables

A continuación se presentan las relaciones hipotéticas existentes los factores del paciente y las características de la enfermedad que se asocian con la presentación de infecciones.



5.4.2 Tabla de variables

Tabla 3. Descripción de las variables incluidas en el análisis.

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
Sex	Sexo	1: fem, 0:mas	Cualitativa	Nominal
Edad	Edad en años		Cuantitativa	Razón
EdadIni	Edad de inicio de los síntomas		Cuantitativa	Razón
EdadDx	Edad al momento del diagnóstico		Cuantitativa	Razón
Dur	Duración de la enfermedad en años		Cuantitativa	Razón



VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
NivEd	Nivel educativo en años de estudio		Cuantitativa	Razón
Estrato	Estrato socioeconómico		Cuantitativa	Razón
EstrNiv	Nivel del estrato socioeconómico según CREA	1: bajo, 2: medio, 3: alto	Cualitativa	Ordinal
Cig	Consumo de cigarrillo	0: nunca, 1: fumador, 2: exfumador	Cualitativa	Nominal
DM	Antecedente de diabetes mellitus	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
Dislip	Antecedente de dislipidemia	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
Renal	Antecedente de enfermedad renal	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
EPOC	Antecedente de EPOC	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
IMC	Índice de masa corporal		Cuantitativa	Razón
PAI	Poliautoinmunidad	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
MAS	Síndrome autoinmune múltiple	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
LEU	Recuento de leucocitos		Cuantitativa	Razón
LEUana	Análisis del recuento de leucocitos	1: leucopenia, 0: normal	Cualitativa	Nominal
LINF	Recuento de linfocitos		Cuantitativa	Razón
LINFana	Análisis del recuento de linfocitos	1: linfopenia, 0: normal	Cualitativa	Nominal
HB	Densidad de hemoglobina		Cuantitativa	Razón
HBana	Análisis de la densidad de hemoglobina	1: anemia, 0: normal	Cualitativa	Nominal
PCR	Niveles de proteína C reactiva		Cuantitativa	Razón
PCRana	Análisis de los niveles de proteína C reactiva	1: elevado, 0: normal	Cualitativa	Nominal
VSG	Velocidad de sedimentación globular		Cuantitativa	Razón
VSGana	Análisis de la VSG	1: aumentada, 0: normal	Cualitativa	Nominal
ANA	Reporte de anticuerpos antinucleares	1: positivo, 0: negativo	Cualitativa	Nominal
FR	Títulos del factor reumatoideo		Cuantitativa	Razón



VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
FRana	Análisis de los títulos del FR	1: positivo, 0: negativo	Cualitativa	Nominal
CCP	Títulos de anticuerpos anticitrulina		Cuantitativa	Razón
CCPana	Análisis de los títulos de aCCP	1: positivo, 0: negativo	Cualitativa	Nominal
GCc	Uso concomitante de corticoides y abatacept	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
GCcd	Dosis media diaria de corticoides (mg equiv de PDN)		Cuantitativa	Razón
AZA	Tratamiento con azatioprina	0: no, 1: actual, 2: previo	Cualitativa	Nominal
MTX	Tratamiento con metotrexate	0: no, 1: actual, 2: previo	Cualitativa	Nominal
SSZ	Tratamiento con sulfasalazina	0: no, 1: actual, 2: previo	Cualitativa	Nominal
LFN	Tratamiento con leflunomida	0: no, 1: actual, 2: previo	Cualitativa	Nominal
aMAL	Tratamiento con antimaláricos	0: no, 1: actual, 2: previo	Cualitativa	Nominal
DMARDpre	Número de DMARDs previos al inicio de abatacept		Cuantitativa	Razón
AntiTNF	Tratamiento previo con antiTNF	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
aTNFpre	Número de antiTNF previos al inicio de abatacept	0: ninguno, 1: uno, 2: más de 1	Cualitativa	Nominal
nTNFpre	Número de antiTNF previo		Cuantitativa	Razón
RTX	Tratamiento previo con rituximab	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
TCZ	Tratamiento previo con tocilizumab	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
Erosiva	Artritis erosiva	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
MEA	Manifestaciones extraarticulares	0: no, 1: nódulos, 2: otras	Cualitativa	Nominal
DAS28	Puntaje DAS28		Cuantitativa	Razón
HAQ	Puntaje HAQ		Cuantitativa	Razón
Inf	Reporte de infecciones durante el seguimiento	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal



VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
InfN	Número de reporte de infecciones		Cuantitativa	Razón
InfAB	Uso de antibióticos durante el seguimiento	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
Tinf	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento con abatacept hasta el primer reporte de infección		Cuantitativa	Razón
Tseg	Tiempo total de seguimiento en meses		Cuantitativa	Razón
IVAS	Infección de la vía aérea superior	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
IVAI	Infección de la vía aérea inferior	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
PTB	Infección de piel y/o tejidos blandos	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
IVU	Infección de vías urinarias	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal
Otra	Otras infecciones	1: si, 0: no	Cualitativa	Nominal

5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

5.5.1 Fuente de información Los datos se obtuvieron de una fuente de información secundaria, constituida por una base de datos creada a partir de la información recolectada en la consulta de reumatología atendida en Funinderma.

5.5.2 Instrumento de recolección de información La información fue recolectada en un formato donde, después de obtener el consentimiento informado del paciente, se registraron los datos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos, relativos al



tratamiento y a la enfermedad (cumplimiento de criterios, índices de actividad, duración del diagnóstico) de cada paciente que inició tratamiento con ABA SC.

5.5.3 Proceso de obtención de la información La base de datos se construyó a partir de la información recolectada por los médicos en la consulta de reumatología, la información consignada en la historia clínica y el seguimiento mensual de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron a Funinderma en el periodo comprendido entre abril de 2014 y septiembre de 2016.

5.6 CONTROL DE ERRORES Y SEGOS

5.6.1 Selección Los pacientes tienen diagnóstico de AR de acuerdo a guías internacionales, bajo criterios clínicos y paraclínicos estandarizados. La inclusión en el análisis se hace de acuerdo al cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión definidos para el estudio, entre los que se cuentan el cumplimiento de criterios ACR 1987 para artritis reumatoide, aceptados internacionalmente como medida para lograr homogenización y comparabilidad entre grupos de pacientes.

5.6.2 Información La información consignada en la historia clínica se verificó en cada visita del paciente a la consulta de reumatología y se corroboró con un formato de recolección de información previo al ingreso a la base de datos. El seguimiento de la adherencia y seguridad del tratamiento se revisó en cada consulta de forma



presencial o telefónica cada mes, incluyendo el reporte de aplicación de dosis y efectos adversos; entre los que se encuentran las infecciones, y la continuidad del tratamiento.

5.6.3 Confusión Se aplicaron modelos lineales generalizados (regresión logística y Poisson) y modelos generalizados aditivos (GAM, por sus siglas en inglés (52)) para ajustar las asociaciones marginales encontradas con variables como sexo y edad.

5.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Se hizo una descripción de las características sociodemográficas de los pacientes, incluyendo sexo, edad, edad de inicio de los síntomas, edad al momento de hacerse el diagnóstico de AR y estrato socioeconómico. La descripción de las variables se hizo de acuerdo a su naturaleza, presentando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se reporta el promedio y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil de acuerdo a los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad.

Para evaluar asociaciones bivariadas entre variables continuas y continuas se usó la correlación de Spearman. Para evaluar asociaciones entre una variable continua y una categórica se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Para evaluar las asociaciones entre una variable categórica y otra categórica se usó la prueba de Chi cuadrado y cuando es apropiado se reportan OR con sus intervalos de confianza respectivos.



Las asociaciones estadísticas encontradas en el análisis bivariado o hipotetizadas por contexto clínico y/o biológico se evaluaron con un ajuste por sexo y edad mediante un modelo lineales generalizados (logística y Poisson) y en el caso en que relaciones no lineales eran sospechadas, se usaron los modelos GAM. La evaluación de los supuestos para estos modelos se realizó de forma rutinaria siguiendo los métodos expuestos en (53) y (52).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la herramienta de libre acceso R versión 3.4.0 y el software IBM SPSS statistics versión 23, con licencia UR.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se considera de muy bajo riesgo, puesto que analiza información de una base de datos y no conlleva ninguna intervención sobre el paciente. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al uso de sus datos, en el cual se contempla el uso de la información derivada de la atención médica para la realización de estudios sobre AR y otras enfermedades autoinmunes, manteniéndose en todo momento el carácter voluntario de su participación. Se enmarca en los principios de investigación y protección de los participantes en estudios reconocidos internacionalmente en la declaración de Helsinki. Cumple con la normatividad colombiana y se encuadra en la resolución 8430 de 1993 que regula la investigación clínica en el país, garantizando que a cada participante se le respete su autonomía, dignidad, confidencialidad, bienestar y la protección de sus derechos. La base de datos se encuentra codificada de forma irreversible, por lo tanto no es posible identificar a ninguno de los sujetos, garantizando la confidencialidad de la información. Los resultados de este estudio no influyen de manera negativa en el trato ni la atención médica que recibe cada paciente. El estudio parte de la búsqueda de un modelo de atención médica personalizada, donde cada paciente recibe un tratamiento consensuado, acorde a sus necesidades, pensando para lograr el mayor beneficio con el mínimo riesgo posible.

7. RESULTADOS

Se incluyeron 71 pacientes, 59 (83,09%) mujeres y 12 (16,90%) hombres, con una edad promedio de 50,92 años (DE 13,50). 47 (66,19%) tuvieron al menos 1 reporte de infección durante el periodo de seguimiento y, de estos, 14 (29,78%) recibieron tratamiento antibiótico para alguna de las infecciones reportadas. El tiempo medio de seguimiento fue de 22 meses (Q1 = 16,5, Q3 = 25) con un promedio de 4,14 (DE 5,205) meses desde la primera aplicación de ABA SC y el reporte de alguna infección. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes fueron similares en ambos grupos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes ingresados al estudio.

	Infección	Sin infección	Total	P valor
Sexo Femenino n (%)	39 (83)	20 (83,3)	59 (83)	1
			50,92	0,588
Edad media (DE)	50,21 (14,04)	52,33 (12,53)	(13,50)	
Estrato socioeconómico				0,372
Bajo n (%)	8 (17)	2 (8,3)	10 (22,22)	
Medio n (%)	9 (19,1)	7 (29,2)	16 (35,55)	
Alto n (%)	14 (29,8)	5 (20,8)	19 (42,22)	
Edad de inicio de la AR media (DE)	38,78 (13,63)	39,53 (13,89)	39,04 (13,58)	0,651
Años de duración de la AR mediana (RIC)	7 (9)	11 (11,5)	10,70 (10,07)	0,201
Comorbilidades				
Diabetes mellitus n (%)	7 (14,9)	0	7 (12,96)	0,224
EPOC n (%)	1 (2,1)	0	1 (2)	1
Dislipidemia n (%)	20 (42,6)	13 (54,2)	33 (55,93)	0,224
Enfermedad renal n (%)	1 (2,1)	0	1 (2)	1
Poliautoinmunidad n (%)	8 (17)	2 (8,3)	10 (14,08)	0,525
MAS* n (%)	0	1 (4,2)	1 (1,40)	0,730
Cigarrillo				0,713
Nunca n (%)	25 (53,2)	10 (41,7)	35 (59,32)	
Fumador n (%)	1 (2,1)	1 (4,2)	2 (3,38)	
Exfumador n (%)	14 (29,8)	8 (33,3)	22 (37,28)	
Actividad (DAS28)				0,579
Remisión n (%)	1 (2,1)	1 (4,2)	2 (1,4)	
Baja n (%)	0	0	0	
Moderada n (%)	16 (34)	7 (29,2)	23 (32,39)	
Alta n (%)	28 (59,6)	8 (33,3)	36 (50,70)	
AR erosiva n (%)	14 (29,8)	6 (25%)	20 (28,16)	0,884
MEA** n (%)	9 (19,1)	4 (16,7)	13 (18,83)	0,285
Seguimiento en meses media (DE)	23 (7)	20,5 (10,5)	20,05 (6,47)	0,294

* Síndrome autoinmune múltiple. ** Manifestaciones extraarticulares.



Al discriminar los pacientes de acuerdo a la presentación de infecciones o no, se observa que la mayoría son de sexo femenino en ambos grupos, con una edad media de inicio de la AR de 38,78 y 39,53 años, con una duración media de la enfermedad de 7 y 11 años respectivamente. Las comorbilidades son más frecuentes en el grupo de pacientes que reportó alguna infección, siendo la dislipidemia la comorbilidad asociada más frecuente en ambos grupos. Solo se encontró un caso de síndrome autoinmune múltiple (MAS), es decir, diagnóstico de 3 o más enfermedades autoinmunes y, 8 pacientes con poliautoinmunidad (2 enfermedades autoinmunes en un mismo paciente) (54) en el grupo de infecciones y 2 en los que no reportaron infecciones. Entre el 40 y 50% de pacientes en ambos grupos reportaron nunca haber fumado, mientras que solo 1 paciente en cada grupo fuma actualmente y, 29,8% en el grupo sin infecciones se reconoce como exfumador y 33,3% en el otro grupo. En cuanto a la actividad de la enfermedad, medida de acuerdo al DAS28, la mayoría de pacientes (59,6%) que reportaron alguna infección, se encontraban con una alta actividad de la enfermedad, al igual que en el grupo que no reportó infecciones, donde el 33,3% tenía un puntaje equivalente a alta actividad de la enfermedad. Las características de severidad de la enfermedad, como la erosividad y las manifestaciones extraarticulares (MEA) fueron reportadas en ambos grupos. En el de infección, 29,8% y 19,1% tenían erosiones óseas y MEA respectivamente. De la misma forma, 25% tenían erosiones y 16,7% MEA en los que no reportaron infecciones. El seguimiento medio en meses para el primer grupo fue de 23 y, de 20,5 en el segundo grupo.

El perfil biológico (Tabla 5) de los pacientes mostró que más del 90% en ambos grupos tenía un reporte positivo para FR. El aCCP fue positivo en un poco más de la mitad de pacientes en ambos grupos, sin embargo, hubo un alto número de datos faltantes en esta variable. Los reactantes de fase aguda, útiles en el seguimiento del estado y las metas del tratamiento, mostró que el 93,6% y 83,3% de los pacientes de cada grupo presentó una PCR positiva y, en menor medida, 68,1% y



58,3% tenían una VSG aumentada. El conteo celular mostró baja frecuencia de leucopenia, linfopenia y anemia en ambos grupos.

Tabla 5. Descripción de los paraclínicos de los pacientes según el reporte de infecciones.

	Infección	Sin infección	P (valor)
FR	44 (93,6)	22 (91,7)	1
aCCP	28 (59,6)	14 (58,3)	1
VSG	32 (68,1)	14 (58,3)	0,651
PCR	44 (93,6)	20 (83,3)	0,411
Leucopenia	9 (19,1)	1 (8,3)	0,192
Linfopenia	10 (21,3)	8 (33,3)	0,350
Anemia	9 (19,1)	5 (20,8)	1

Todos los valores corresponden al número y porcentaje de pacientes con un reporte positivo. FR: Factor reumatoide. aCCP: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. VSG: Velocidad de sedimentación globular. PCR: Proteína C reactiva.

En la tabla 6 se observa la descripción de los tratamientos recibidos por los pacientes. En ambos grupos aproximadamente la mitad se encontraba recibiendo o había recibido algún FARME convencional. Así mismo, cerca de la mitad se encontraba recibiendo corticoides concomitantemente a ABA SC, con una media de 5 mg equivalentes de prednisolona en el grupo de los pacientes que tuvieron algún reporte de infección. Se observó también como en ambos grupos se tuvo el antecedente de tratamiento previo al inicio de ABA SC con otros FARME biológicos, especialmente del grupo de los antiTNF.

**Tabla 6.** Tratamientos recibidos por los pacientes.

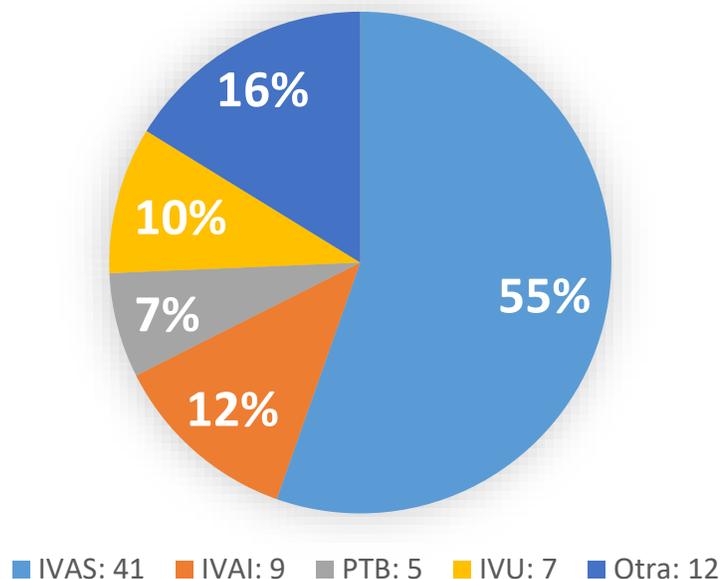
	Infección			Sin infección			P (valor)
	Nunca	Actual	Previo	Nunca	Actual	Previo	
MTX	0	21 (44,7)	23 (48,9)	1 (4,2)	14 (58,3)	8 (33,3)	0,181
LFN	8 (17)	3 (6,4)	18 (38,3)	3 (12,5)	5 (20,8)	15 (62,5)	0,259
SSZ	24 (51,1)	3 (6,4)	18 (38,3)	12 (50)	2 (8,3)	10 (41,7)	0,949
aMAL	11 (23,4)	7 (14,9)	28 (59,6)	6 (25)	2 (8,3)	16 (66,7)	0,714
	Infección	Sin infección					
GC*	26 (55,3)	10 (41,7)					0,288
Dosis de GC	5 (7,5)	0 (5)					0,153
	Infección	Sin infección					
aTNF**	15 (31,9)	14 (58,3)					0,059
RTX**	5 (10,6)	2 (8,3)					1
TCZ**	3 (6,4)	2 (8,3)					1

MTX: metotrexate, LFN: leflunomida, SSZ: sulfasalazina, aMAL: antimalárico, GC: glucocorticoides, aTNF: antiTNF, RTX: rituximab, TCZ: Tocilizumab. La dosis promedio de GC se da en mg equivalentes de prednisolona. * Tratamiento concomitante con ABA y GC. ** Tratamiento previo.

En total se reportaron 74 eventos de infección, localizados, en orden de frecuencia, en la vía aérea superior, vía aérea inferior, piel y tejidos blandos, las vías urinarias y otras localizaciones. En el gráfico 1 se observan las frecuencias de reporte de cada localización anatómica.

Gráfico 1. Localización y frecuencia de las infecciones reportadas.

Localización de las infecciones reportadas



IVAS: vía aérea superior, IVAI: vía aérea inferior, PTB: piel y tejidos blandos, IVU: vías urinarias.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,021$) del número de antiTNF previos entre el grupo de pacientes que reportó algún evento de infección y el grupo que no presentó ninguna infección.

Tabla 7. Comparación de la diferencia de proporciones de las variables cualitativas.

Variable	Categoría	Infección	Sin infección	OR	IC 95%	P (valor)
Sexo	Femenino	39	20	1		1
	Masculino	8	4	0,825	0,289 3,6	
Estrato	1	1	1	1		0,604
	2	7	1	0,062	0,011 3,502	
	3	9	7	0,35	0,068 9,216	
	4	7	2	0,125	0,023 4,851	
	5	3	2	0,25	0,044 11,571	
	6	4	1	0,1	0,018 6,191	
Nivel socio Económico	Bajo	8	2	1		0,372
	Medio	9	7	1,867	0,488 14,758	



Variable	Categoría	Infección	Sin infección	OR	IC 95%	P (valor)
Cigarrillo	Alto	14	5	0,889	0,231	7,189
	Nunca	25	10	1		
	Fumador	1	1	1,136	0,226	26,098
Diabetes mellitus	Exfumador	14	8	1,212	0,469	4,322
	Si	7	0	1		
Dislipidemia	No	33	14	2,882	0,347	121,379
	Si	20	13	1		
Enfermedad renal	No	19	7	0,576	0,178	1,747
	Si	1	0	1		
EPOC	No	35	14	0,389	0,047	31,868
	Si	1	0	1		
PAI	No	35	14	0,389	0,047	31,868
	Si	8	2	1		
MAS	N	39	22	1,467	0,431	8,699
	Si	0	1	1		
Leucocitos	No	47	23	0	0,006	4,205
	Leucopenia	9	1	1		
Linfopenia	Normal	36	21	2,554	0,615	22,627
	Linfopenia	10	8	1		
Hemoglobina	Normal	35	14	0,505	0,161	1,596
	Anemia	9	5	1		
PCR	Normal	36	17	0,689	0,251	2,735
	Elevada	44	20	1		
VSG	Normal	2	3	2,095	0,552	16,723
	Aumentada	32	14	1		
ANA's	Normal	14	9	1,464	0,498	4,228
	Positivo	24	11	1		
FR	Negativo	15	5	0,74	0,194	2,525
	Positivo	44	22	1		
aCCP	Negativo	1	1	0,957	0,195	20,11
	Positivo	28	14	1		
Glucocorticoide concomitante	Negativo	5	2	0,622	0,176	4,529
	Si	26	10	1		
Azatioprina	No	17	13	1,96	0,699	5,664
	No	42	21	1		
	Actual	2	1	0,636	0,147	9,586



Variable	Categoría	Infección	Sin infección	OR	IC 95%	P (valor)
Metotrexate	Previo	2	2	1,273	0,318	12,3
	No	0	1	1		
Sulfasalazina	Actual	21	14	0	0,009	5,91
	Previo	23	8	0	0,004	3,254
Leflunomida	No	24	12	1		
	Actual	3	2	0,923	0,241	8,139
Antimalárico	Previo	18	10	0,972	0,402	3,081
	No	8	3	1		
AntiTNF	Actual	17	5	0,556	0,159	3,672
	Previo	20	15	1,429	0,449	7,512
AntiTNF previo	No	11	6	1		
	Actual	7	2	0,393	0,105	3,308
Rituximab	Previo	28	16	0,867	0,329	3,193
	Si	15	14	1		
Tocilizumab	No	32	10	0,342	0,119	0,944
	Ninguno	32	10	1		
	1	13	10	2,078	0,83	6,984
Artritis erosiva	Más de 1	2	4	3,879	1,023	30,357
	Si	5	2	1		
Manifestaciones Extraarticulares	No	42	22	0,853	0,24	5,654
	Si	3	2	1		
Nódulos	No	44	22	0,489	0,129	3,876
	Si	14	6	1		
Otras	No	33	18	1,256	0,417	4,149
	Si	37	19	1		
Otras	Nódulos	5	4	1,233	0,404	6,135
	Otras	4	0	0	0,011	4,176

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PAI: Poliautoinmunidad. MAS: Síndrome autoinmune múltiple. PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. ANA's: Anticuerpos antinucleares. FR: Factor reumatoide. aCCP: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con las variables cualitativas.



Para el número de reporte de infecciones por paciente y las variables cualitativas el análisis bivariado arrojó los siguientes resultados:

Tabla 8. Análisis bivariado entre el número de infecciones por paciente y las variables cuantitativas.

Variable	Categoría	Q1	Q2	Q3	p (valor)
Sexo	Femenino	0	1	3	0,553
	Masculino	0	1	2	
Estrato	1	0,75	1,5	2,25	0,658
	2	1	1	2,5	
	3	0	1	2,25	
	4	1	2	3	
	5	0	1	2	
	6	1	3	5	
Nivel socioeconómico	Bajo	1	1	2,75	0,603
	Medio	0	1	2,25	
	Alto	0,5	2	3	
Cigarrillo	Nunca	0	1	3	0,876
	Fumador	1	2	3	
	Exfumador	0	1	2	
Diabetes mellitus	Si	1	1	3,5	0,377
	No	0	1	3	
Dislipidemia	Si	0	1	2	0,241
	No	0,25	2	3	
Enfermedad renal	Si	3	3	3	0,395
	No	0	1	3	
EPOC	Si	1	1	1	0,696
	No	0	2	3	
PAI	Si	1	1	2	0,838
	N	0	1	3	
MAS	Si	0	0	0	0,237
	No	0	1	3	
Leucocitos	Leucopenia	1	2,5	3	0,119
	Normal	0	1	3	
Linfocitos	Linfopenia	0	1	2	0,178
	Normal	0	1	3	



Variable	Categoría	Q1	Q2	Q3	p (valor)
Hemoglobina	Anemia	0	1	2,75	0,568
	Normal	0	1	3	
PCR	Elevada	0	1	3	0,685
	Normal	0	0	4	
VSG	Aumentada	0	1	2	0,723
	Normal	0	2	3	
ANA's	Positivo	0	1	2	0,255
	Negativo	0,75	2,5	3,25	
FR	Positivo	0	1	3	0,331
	Negativo	0,25	0,5	0,75	
aCCP	Positivo	0	1	3	0,567
	Negativo	0,5	2	3,5	
Corticoides concomitantes	Si	0	1,5	3	0,377
	No	0	1	2,75	
Azatioprina	No	0	1	3	0,835
	Actual	1	2	3,5	
	Previo	0	1	2,5	
Metotrexate	No	0	0	0	0,202
	Actual	0	1	2	
	Previo	0,5	2	3	
Sulfasalazina	No	0	1	3	0,882
	Actual	0	1	2	
	Previo	0	1	3	
Leflunomida	No	0,5	1	2,5	0,240
	Actual	1	2	4	
	Previo	0	1	2	
Antimaláricos	No	0	1	3	0,986
	Actual	1	1	2	
	Previo	0	1	3	
AntiTNF	Si	0	1	2	0,052
	No	1	2	3	
AntiTNF previo	Ninguno	1	2	3	0,046
	1	0	1	2,5	
	Más de 1	0	0	0,75	
Rituximab	Si	0,5	1	3	0,850
	No	0	1	3	

La única correlación de Spearman significativa encontrada es entre el número de reportes de infecciones por paciente y el tiempo en meses entre la primera aplicación de ABA SC y el primer reporte de infección (Spearman = -0,42; $p = 0,0062$).

Se realizó un modelo de regresión logística ajustando por sexo y edad para evaluar la asociación estadística entre el número de antiTNF previos con la presentación de infecciones, y un modelo de regresión de Poisson ajustado con las mismas variables para evaluar la asociación entre antiTNF previos y el número de infecciones. En ambos casos se mantuvo la asociación. La relación entre el número de antiTNF previos y la presentación de infecciones ($p = 0,047$) y el número de eventos reportados ($p = 0,011$) es independiente del sexo y la edad del paciente. Los resultados se muestran en la tabla 9 (Presentación de infecciones) y la tabla 10 (número de infecciones por paciente).

Tabla 9. Asociación de número de antiTNF previos y la presentación de infecciones ajustada por sexo y edad.

	ORa	IC 95%		p (valor)
aTNFpre1	2,374	0,769	7,489	0,132
aTNFpre2	6,571	1,09	53,782	0,047
Edad	1,005	0,965	1,047	0,792
Sexo	1,221	0,281	4,736	0,775

ORa: Odds ratio ajustados. aTNFpre1: Tratamiento previo con 1 medicamento antiTNF. aTNFpre2: Tratamiento previo con más de 1 medicamento antiTNF.

**Tabla 10.** Asociación de número de antiTNF previos y el número de reportes por paciente ajustada por sexo y edad.

	AR	IC 95%	p (valor)	
aTNFpre1	0,808	0,53	1,208	0,31
aTNFpre2	0,164	0,026	0,522	0,011
Edad	0,997	0,983	1,011	0,726
Sexo	0,649	0,361	1,089	0,123

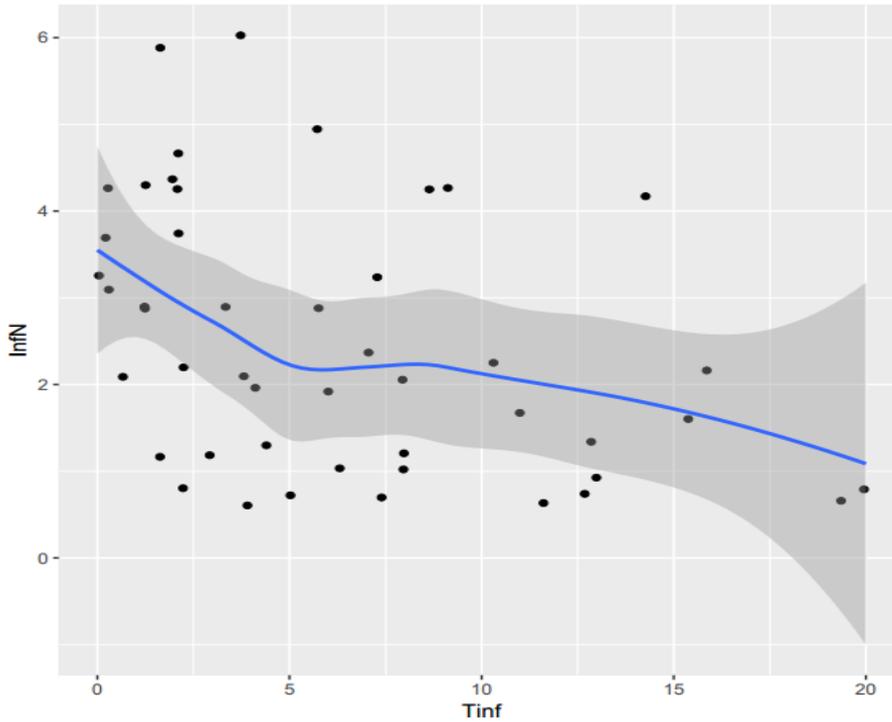
AR: Adjusted rate (tasa ajustada). aTNFpre1: Tratamiento previo con 1 medicamento antiTNF.

aTNFpre2: Tratamiento previo con más de 1 medicamento antiTNF.

Aplicando un modelo GAM para evaluar relaciones no lineales entre el número de reportes de infección y el tiempo en meses desde la aplicación de la primera dosis de ABA SC y el primer evento infeccioso reportado, se observa de manera general que a medida que el tiempo de la primera infección es mayor, el número de reporte de infecciones disminuye (Correlación de Spearman = -0,42). Durante los primeros 5 meses de tratamiento se observa el mayor número de presentación de eventos infecciosos por paciente y la tasa de disminución de estos eventos respecto al tiempo de la primera infección es mayor en comparación a tiempos mayores a 5 meses (Ver gráfico 2). En particular el número de infecciones promedio con tiempo de infecciones antes de 5 meses es de 3 y para después de 5 meses es de 2 ($p = 0,0491$ prueba de Kruskal-Wallis).



Gráfico 2. Gráfico de dispersión de las variables número de reportes de infección y el tiempo en meses desde la aplicación de la primera dosis de ABA SC y el primer evento infeccioso reportado. Línea azul: función predicha por el modelo GAM. Gris: Intervalo de confianza del 95% de la función de predicción.



8. DISCUSIÓN

En este estudio se hizo un análisis de las características de los pacientes con AR que son tratados con ABA SC para identificar la relación entre las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas con la presentación de infecciones en un escenario de la vida real como es la atención por consulta externa de reumatología a pacientes con AR en un centro especializado de la ciudad de Bogotá. Las limitaciones incluyen un diseño observacional, con un número reducido de participantes, el subregistro de información y no contarse con un grupo comparador que estuviese en tratamiento con FARMES convencionales u otro medicamento biológico.

Según lo ha discutido Salmon y cols. Los estudios de aprobación de los medicamentos biológicos han incluido en general pacientes altamente escogidos (55), razón por la cual sus resultados no siempre reflejan la realidad una vez el medicamento es usado ampliamente en la práctica diaria. Algunas situaciones que pueden diferir en estos caso con el mundo real son la presentación de reacciones adversas por medicamentos, debido a que algunos solamente van a ser identificados con el uso masivo de la molécula y otros pueden asociarse a variaciones genéticas poblacionales o familiares que pueden modificar la farmacocinética del medicamento (56). En este sentido es de suma importancia resaltar el valor que tienen los registros de pacientes en el seguimiento de los tratamientos farmacológicos disponibles para AR.

Las infecciones son un evento frecuente en los pacientes con AR, relacionados con la misma patogenia de la enfermedad, así como con la naturaleza de su tratamiento. En el trasfondo de esta compleja situación confluyen todos los factores que



conllevar a la desregulación de la función normal del sistema inmunológico. Por esta razón se decidió explorar variables que se derivan de todos los aspectos del paciente con AR.

Estudios sobre la presentación de infecciones durante el tratamiento con otros medicamentos biológicos, como es el caso de los antiTNF, han relacionado su uso con un aumento significativo del riesgo de presentar infecciones serias (HR 1,2 IC95% 1,1-1,5) (7). Sin embargo, se ha observado que este riesgo disminuye a los 3 años de observación, asociado con la suspensión del tratamiento, la pérdida de seguimiento o, más valioso, debido a la disminución del riesgo asociada a la disminución de la dosis de corticoides y la mejoría en la funcionalidad del paciente. Durante la misma observación se ha podido establecer como factor de riesgo la edad mayor a 60 años, enfermedad renal o pulmonar crónica, baja capacidad funcional, antecedente de infecciones serias, tratamiento con corticoides y antiTNF. Estos análisis han permitido calcular la tasa de infección esperada en pacientes individuales basado en su perfil de riesgo (57).

Desde esta perspectiva partió el diseño de este estudio, encontrar factores asociados a la presentación de infecciones que orienten la toma de decisiones en el contexto de una atención en salud personalizada que va de la mano con el diálogo con el paciente y la presentación de la opción terapéutica que más le convenga desde el punto de vista de la efectividad y la seguridad. La selección de las infecciones como evento de interés parte de la observación durante la práctica clínica de la relación entre la presentación de infecciones y la interrupción momentánea o permanente del tratamiento, exponiendo al paciente a perder la respuesta terapéutica alcanzada, reactivación o empeoramiento de la actividad de la enfermedad y todas las consecuencias para el paciente y el sistema de salud que esto podría generar.



Con los análisis realizados se identificó el número de medicamentos antiTNF recibidos antes del inicio de ABA SC como factor asociado a la incidencia de infecciones en el grupo de pacientes estudiado. Se tuvo en cuenta los resultados de 2 informes generados del registro ORA, un estudio prospectivo de cohortes en curso a nivel nacional llevado a cabo en Francia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de ABA IV para el tratamiento de la AR (55), en los que se seleccionaron variables como la edad, los tratamientos previos, antecedente de diabetes para incluir en el análisis de la efectividad y la seguridad. En el primer reporte, del año 2015, se evaluaron los factores predictivos de infecciones serias, encontrándose que la edad y la historia de infecciones serias se asociaron significativamente a un riesgo mayor de presentar infecciones serias en el análisis multivariado y, en el análisis bivariado se encontró además asociación con el número de antiTNF previos (55). En un segundo reporte, del año 2016 se evaluó la efectividad y seguridad en pacientes de edad avanzada, si bien no se estableció una relación significativa con la edad y la presentación de infecciones serias, sí se observó que este riesgo aumenta consistentemente con la edad.

En este estudio se encontró una relación entre la presentación de infecciones y el número de reportes por paciente con el número de tratamientos previos con medicamentos antiTNF, observándose que, con un menor número de estos, se presenta un incremento en el número de eventos, especialmente entre no haber recibido ninguno y haber recibido más de uno, esta asociación se mantuvo al ajustar por edad y sexo para ambos desenlaces. Por lo tanto, es posible rechazar la hipótesis nula, pudiéndose decir que sí existen diferencias en las características de los pacientes que presentan infecciones mientras reciben tratamiento con ABA SC y los que no. Este hallazgo es concordante con el análisis bivariado realizado por Salmon y cols. que mostró un aumento del riesgo de infecciones serias con un menor número de antiTNF previos en los pacientes del registro ORA (55).



El tratamiento integral del paciente con AR incluye tanto las medidas farmacológicas encaminadas a controlar la enfermedad, como un adecuado seguimiento. En este sentido es de gran importancia resaltar que en este estudio se observó que los pacientes que presenten un primer evento infeccioso durante los primeros 5 meses después de iniciado el tratamiento con ABA SC tienen una mayor probabilidad de presentar infecciones sucesivas y, en general, mayor número de eventos en comparación a aquellos pacientes que presenten un primer evento después de este periodo. Este hallazgo es similar al reportado por Flori et al, donde se observó, en una cohorte de 243 pacientes tratados con ABA como segundo o tercer agente biológico, que el tiempo medio de tratamiento al primer reporte de infección sería de 1,3 (RIC 1,8) años (58). De forma similar, en el estudio de Alten, et al.(45) la incidencia de infecciones serias fue de 1,70 (IC 95% 1,42-2,24) en los primeros 6 meses de tratamiento.

Se considera necesario realizar estudios poblacionales con muestreo probabilístico que permitan explorar los resultados de este estudio, puesto que en el contexto que este se desarrolló, sus resultados son aplicables únicamente a la muestra estudiada, sin embargo, los resultados de este análisis exploratorio ponen de manifiesto la necesidad de estudiar los factores que se asocian a la seguridad del tratamiento con ABA SC, en aras de construir perfiles de pacientes en los que la respuesta, la tolerancia y la seguridad sean predecibles y de esta forma se contribuya a la selección de tratamientos desde un enfoque de atención personalizada.

9. CONCLUSIONES

Los medicamentos biológicos se han constituido en una herramienta clave en el tratamiento de la AR. Con su llegada, los esfuerzos se han dirigido no solo a establecer su eficacia, sino también su seguridad.

Con el ánimo de suplir esta necesidad se ha intentado construir perfiles de pacientes respondedores a la terapia y perfiles de riesgo de presentación de eventos adversos. Especialmente sobre el riesgo de presentar infecciones se ha logrado hacer algunos avances en los antiTNF para determinar el perfil de riesgo individual de presentar una reacción adversa infecciosa.

Con ABA se ha identificado, mediante el seguimiento de cohortes de registros nacionales, el antecedente de infección seria y la edad asociados a un aumento del riesgo de infección.

De acuerdo a lo encontrado en este estudio y lo reportado en la literatura, el antecedente de tratamiento con antiTNF previo al inicio de ABA SC se asocia tanto con la presentación como el número de infecciones en los pacientes con AR, con una relación inversa, de forma que no haber recibido antiTNF se asocia con la presentación y un mayor número de eventos en comparación con haber recibido más de un antiNF previamente, además, se describió un periodo de tiempo, los 5 meses siguientes al inicio de tratamiento con ABA, donde algunos pacientes son susceptibles de presentar eventos infecciosos repetidos y en mayor cantidad que si estos se presentaran después de este periodo. Se recomienda realizar una indagación exhaustiva sobre los antecedentes farmacológicos previo al inicio de



ABA SC, realizando un seguimiento estrecho sobre la presentación de infecciones durante los primeros 5 meses de tratamiento.

A pesar de lo anterior, aún se requieren más estudios que permitan identificar otras variables que cubran más aspectos del paciente, como marcadores biológicos, respuesta a tratamientos previos, asociación de medicamentos, otras variables sociodemográficas diferentes a la edad, mediciones de actividad de la enfermedad, que permitan establecer un mejor perfil individual de riesgo.

Estos estudios deberían hacerse de preferencia en grupos de pacientes menos seleccionados y tratados en ambientes menos controlados que los estudios que han permitido la aprobación de algunos medicamentos, con el fin de establecer el comportamiento del fármaco en condiciones de la vida real.

La construcción de estos perfiles se enmarca en el contexto más amplio de la medicina personalizada, un modelo de atención en salud que brinda a cada paciente una opción terapéutica de acuerdo a sus necesidades y la evalúa de acuerdo a sus particularidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–108.
2. Nandakumar KS. Pathogenic antibody recognition of cartilage. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):213–20.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013;1–18.
4. Singh JA, Saag KG, Bridges 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):1–25.
5. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. el 1 de marzo de 2016;31(2):210–8.
6. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
7. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register

with special emph. Rheumatology. 2010;50(1):124–31.

8. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(6):363–9.
9. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):139–43.
10. Crowson C, Hoganson D, Fitz-Gibbon P. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2847–55.
11. Curtis JR, Xie F, Chen L, Muntner P, Grijalva CG, Spettell C, et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high-versus lower-risk rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* 2012;64(10):1480–9.
12. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130–6.
13. Díaz-rojas JA, Dávila-ramírez FA, Quintana-lópez G, Aristizábal-gutiérrez F. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia : una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;3(1):11–6.
14. Anaya J-M. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):147.
15. Ling S, Cline EN, Haug TS, Fox DA, Holoshitz J. Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. *Arthritis Rheum.* marzo de 2013;65(3):618–26.
16. Lee YH, Bae SC, Song GG. Gene-environmental interaction between smoking and shared epitope on the development of anti-cyclic citrullinated peptide

- antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* febrero de 2014;17(5):528–35.
17. Terao C, Yano K, Ikari K, Furu M, Yamakawa N, Yoshida S, et al. Brief Report: Main Contribution of DRB1*04:05 Among the Shared Epitope Alleles and Involvement of DRB1 Amino Acid Position 57 in Association With Joint Destruction in Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). julio de 2015;67(7):1744–50.
 18. Westergaard MW, Draborg AH, Troelsen L, Jacobsen S, Houen G. Isotypes of Epstein-Barr Virus Antibodies in Rheumatoid Arthritis: Association with Rheumatoid Factors and Citrulline-Dependent Antibodies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–9.
 19. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS KT. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1241–1247 7p.
 20. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135–50.
 21. 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.* 2015;44(2):123–30.
 22. Naz SM, Symmons DPM. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):871–83.
 23. Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: Early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1072–7.



24. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2011;18:26–33.
25. Wasserman.A. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245–52.
26. Shamim R, Jan MD, Zafar U. Prevalence of rheumatoid arthritis in population with arthralgia presenting to a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(11):1202–5.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. 2014.
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS H LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
29. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2006;55(3):348–52.
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
31. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(SUPPL. 3):33–7.
32. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al.

- Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–7.
33. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. el 1 de junio de 2009;68(6):954–60.
 34. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the Health Assessment Questionnaire II: A revised version of the Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3296–305.
 35. Smyrnova G. Relação entre o nível de hemoglobina e a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. noviembre de 2014;54(6):437–40.
 36. Raczkiwicz A, Kisiel B, Kulig M, Tłustochowicz W. Vitamin D Status and Its Association With Quality of Life, Physical Activity, and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *JCR J Clin Rheumatol*. abril de 2015;21(3):126–30.
 37. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2014;73(11):2029–33.
 38. Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. agosto de 2015;29(4–5):550–65.



39. Woodworth TG, den Broeder AA. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2015;29(4–5):543–9.
40. Kaine JL. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: A review. *Curr Ther Res - Clin Exp.* 2007;68(6):379–99.
41. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(6):986–97.
42. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1826–30.
43. Rozelle AL, Genovese MC. Efficacy results from pivotal clinical trials with abatacept. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5 SUPPL. 46).
44. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1708–14.
45. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: Integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1987–97.
46. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A

population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287–93.

47. Reumatología RC De, Reumatología C De. Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología. 2014;276–82.
48. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2294–300.
49. Miranda JV, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol.* 2014;21(1):27–34.
50. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology’s ORA registry. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):874–82.
51. Strangfeld A, Zink A. Sicherheit unter Biologika – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* el 2 de septiembre de 2014;139(37):1817–20.
52. Wood SN. *Generalized additive models. An introduction with R.* 1a ed. Chapman and Hall, CRC press; 2006.
53. McCullagh, Nelder. *Generalized lineal models.* 2a ed. Chapman and Hall; 1989.
54. Castiblanco J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Familial Aggregation and Segregation Analysis in Families Presenting Autoimmunity, Polyautoimmunity, and Multiple Autoimmune Syndrome. *J*

Immunol Res. 2015;2015:1–10.

55. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1–6.
56. Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):4–18.
57. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1914–20.
58. Flouri I, Repa A, Fanouriakis A, Kougkas N, Papalopoulos I, Kampouraki E, Boumpas D, Avgoustidis N, Bertsias G SP. Abatacept-Treated Rheumatoid Arthritis Patients Have Better Drug-Survival Rate When Abatacept Is the First or Second Line Biologic Agent with an Excellent Overall Safety Profile: A Single Center Experience [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(suppl 10).



ANEXOS

ANEXO 1. Formato de recolección de datos.

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)			Código:
EA1:	EA2:	EA3:	EA4:
Apellidos y nombres:		Fecha de registro:	
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relación con probando)*:	
Sexo: F__ M__	Vivo: Si__ No__	Procedencia:	
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:	
Escolaridad en años:	Teléfonos:		
Email:		Dirección:	
Estrato:	Grupo Tratante:	Aseguradora:	
Tipo de Vinculación: Contributivo: __ Subsidiado: __ Vinculado: __ Otro: __		Medicina Prepagada: Si__ No__	

<p>1. Estado Civil</p> <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Pareja Estable <input type="checkbox"/> Niño, no aplica	<p>2. Ocupación</p> <input type="checkbox"/> Manual Exclusivo <input type="checkbox"/> Intelectual Exclusivo <input type="checkbox"/> Mixto <input type="checkbox"/> Ama de Casa <input type="checkbox"/> Desempleado <input type="checkbox"/> Pensionado <input type="checkbox"/> Estudiante	<p>7. Antecedentes Comorbilidad</p> <p>Niega: <input type="checkbox"/> Año de inicio: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Diabetes</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Dislipidemia</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enfermedad Renal</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Úlceras Cutáneas</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Anemia</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Osteoporosis</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Fibromialgia</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Depresión</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Epilepsia</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Periodontal</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Acido Péptica</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Neoplasia</td><td>_____</td></tr> <tr><td>EPOC</td><td>_____</td></tr> </table>	Diabetes	_____	Dislipidemia	_____	Enfermedad Renal	_____	Úlceras Cutáneas	_____	Anemia	_____	Osteoporosis	_____	Fibromialgia	_____	Depresión	_____	Epilepsia	_____	Enf. Periodontal	_____	Enf. Acido Péptica	_____	Neoplasia	_____	EPOC	_____																
Diabetes	_____																																											
Dislipidemia	_____																																											
Enfermedad Renal	_____																																											
Úlceras Cutáneas	_____																																											
Anemia	_____																																											
Osteoporosis	_____																																											
Fibromialgia	_____																																											
Depresión	_____																																											
Epilepsia	_____																																											
Enf. Periodontal	_____																																											
Enf. Acido Péptica	_____																																											
Neoplasia	_____																																											
EPOC	_____																																											
<p>3. Tabaco</p> <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/> 1-5 paq/año <input type="checkbox"/> 6-15 paq/año <input type="checkbox"/> +de 15 paq/año <input type="checkbox"/> Año comienzo: _____ <input type="checkbox"/> Año finalización: _____ Fuma actual: Si__ No__	<p>5. Agentes Tóxicos y Drogas</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Cocaína</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Marihuana</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Implantes de silicona</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Disolventes orgánicos</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Tintes de cabello</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Pesticidas</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Tóxicos: Si__ No__</td><td>_____</td></tr> </table>	Cocaína	_____	Marihuana	_____	Implantes de silicona	_____	Disolventes orgánicos	_____	Tintes de cabello	_____	Pesticidas	_____	Tóxicos: Si__ No__	_____	<p>8. Enfermedad Cardiovascular</p> <p>Año de inicio: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Hipertensión</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Arterial Oclusiva</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Accidente Cerebrovasc.</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Tromboembolismo Venos</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Carotídea</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Coronaria</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Cardiovascular:</td><td>Si__ No__</td></tr> </table>	Hipertensión	_____	Enf. Arterial Oclusiva	_____	Accidente Cerebrovasc.	_____	Tromboembolismo Venos	_____	Enf. Carotídea	_____	Enf. Coronaria	_____	Enf. Cardiovascular:	Si__ No__														
Cocaína	_____																																											
Marihuana	_____																																											
Implantes de silicona	_____																																											
Disolventes orgánicos	_____																																											
Tintes de cabello	_____																																											
Pesticidas	_____																																											
Tóxicos: Si__ No__	_____																																											
Hipertensión	_____																																											
Enf. Arterial Oclusiva	_____																																											
Accidente Cerebrovasc.	_____																																											
Tromboembolismo Venos	_____																																											
Enf. Carotídea	_____																																											
Enf. Coronaria	_____																																											
Enf. Cardiovascular:	Si__ No__																																											
<p>4. Café</p> <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Exbebedor <input type="checkbox"/> < 1 taza/día <input type="checkbox"/> 1 taza/día <input type="checkbox"/> 2-4 tazas/día <input type="checkbox"/> + de 4 tazas/día <input type="checkbox"/> Año comienzo: _____ Descafeinado Si__ No__ Bebe actual: Si__ No__	<p>6. Agentes Infecciosos</p> <p>Año de inicio: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Malaria</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Tuberculosis</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Hepatitis A</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Hepatitis B</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Hepatitis C</td><td>_____</td></tr> <tr><td>VH</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Otras: _____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Infecciones: Si__ No__</td><td>_____</td></tr> </table>	Malaria	_____	Tuberculosis	_____	Hepatitis A	_____	Hepatitis B	_____	Hepatitis C	_____	VH	_____	Otras: _____	_____	Infecciones: Si__ No__	_____	<p>9. Obstétricos</p> Fórmula: G__P__C__A__O__M__E__V__ # Abortos espontáneos: _____ Preeclampsia: Si__ No__ Partos Prematuros: Si__ No__																										
Malaria	_____																																											
Tuberculosis	_____																																											
Hepatitis A	_____																																											
Hepatitis B	_____																																											
Hepatitis C	_____																																											
VH	_____																																											
Otras: _____	_____																																											
Infecciones: Si__ No__	_____																																											
<p>10. Factores de Riesgo CV</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>TAS</td><td>_____</td></tr> <tr><td>TAD</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Peso</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Talla</td><td>_____</td></tr> <tr><td>IMC</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Cintura</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Cadera</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Índice CC</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Obesidad Abd.</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Actividad física</td><td>_____</td></tr> <tr><td>ECV familia</td><td>_____</td></tr> </table>	TAS	_____	TAD	_____	Peso	_____	Talla	_____	IMC	_____	Cintura	_____	Cadera	_____	Índice CC	_____	Obesidad Abd.	_____	Actividad física	_____	ECV familia	_____	<p>11. Otros Antecedentes:</p> Patológicos: _____ Quirúrgicos: _____ Transfusionales: _____ Alergicos: _____ Hospitalarios: _____	<p>12. Auditoria</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Incluido</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Muestra</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Consentimiento</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Institución inclusión</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Poliautoinmunidad (PAI)</td><td>_____</td></tr> <tr><td>MAS</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Autoinmunidad Familiar</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Familia Extrema</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Enf. Autoinmune Familiar</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Firma Responsable</td><td>_____</td></tr> </table>	Incluido	_____	Muestra	_____	Consentimiento	_____	Institución inclusión	_____	Poliautoinmunidad (PAI)	_____	MAS	_____	Autoinmunidad Familiar	_____	Familia Extrema	_____	Enf. Autoinmune Familiar	_____	Firma Responsable	_____
TAS	_____																																											
TAD	_____																																											
Peso	_____																																											
Talla	_____																																											
IMC	_____																																											
Cintura	_____																																											
Cadera	_____																																											
Índice CC	_____																																											
Obesidad Abd.	_____																																											
Actividad física	_____																																											
ECV familia	_____																																											
Incluido	_____																																											
Muestra	_____																																											
Consentimiento	_____																																											
Institución inclusión	_____																																											
Poliautoinmunidad (PAI)	_____																																											
MAS	_____																																											
Autoinmunidad Familiar	_____																																											
Familia Extrema	_____																																											
Enf. Autoinmune Familiar	_____																																											
Firma Responsable	_____																																											



REGISTRO DE ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)				
Grupo Farmacológico	Medicamento	Tto Actual	Tto Previo	Comentarios
Osteoporosis	Alendronato			
	Zoledronato			
	Ibandronato			
	Risedronato			
	Etidronato			
Otros:				
Otros	Acetaminofén			
	AINES Cox1-Cox2			
	AINES-Cox2			
	AINES+Opioides			
	Ácido fólico			
	Alopurinol			
	Antihistamínicos			
	Anticonvulsivantes			
	Antidepresivos/Ansiolíticos			
	Calcio + Vitamina D			
	Calcitriol			
	Colchicina			
	Colinos			
	Inhibidores Bomba protones			
Opioides				
Anticoagulantes/Antiagregantes	Heparina Bajo Peso Molecular			
	Fondaparinux			
	Warfarina			
	Rivaroxaban			
	Dabigatran			
	Apixaban			
	Epixaban			
	ASA			
	Clopidogrel			
Otro				
Hipertensión Pulmonar	Análogos de Prostaglandinas			
	Inhibidores de la 5 PPD			
	Antagonistas Endotelina1			
	ACC			
Otro				
Antihipertensivos	IECA/ARA-II			
	Diuréticos			
	ACC			
	Beta-bloqueador			
	Antagonista Alfa-1			
	Agonista Alfa-2			
	Minoxidil			
Otro				
Hipolipemiantes	Estatinas			
	Fibratos			
	Otro			
Hipoglucemiantes	Combinaciones			
	Insulina			
	Biguanida (Metformina)			
Sulfonilureas				
Suplencia tiroidea	Levo tiroxina, Eutirox, Synthroid, Otro			
Suplencia Hormonal	Cual?			
Medicina Alternativa	Cual?			



Formulario para Registro de Laboratorios
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

Apellidos y Nombres: _____ Identificación: _____

Fecha	Laboratorio	Resultado	+/-
	Hb		
	Leucocitos1		
	Linfocitos Ab1		
	Plaquetas1		
	Leucocitos2		
	Linfocitos Abs2		
	Plaquetas2		
	VCM		
	PCR (mg/L/mg/dL)		
	VSG		
	VDRL		
	FTA-ABS		
	CPK		
	Coombs		
	Reticulocitos		
	PTT		
	Triglicéridos		
	Colesterol Total		
	HDL		
	LDL		
	Glicemia		
	Creatinina		
	Dep. Creatinina		
	Proteinuria1		
	Proteinuria2		
	Hematuria1		
	Hematuria2		
	Cilindruria1		
	Cilindruria2		
	Leucocituria2		
	Acs Hep C		
	Ags Hep B		
	VIH		
	Aldolasa		
	T3		
	T4		
	TSH		

Fecha	Anticuerpos	+/-	Dilución	Patrón
	ANA			

Fecha	Anticuerpos	+/-	Dilución	Título
	p-ANCA / MPO			
	c-ANCA / PR3			
	AntiMúsculo Liso			
	AntiMitochondriales			
	DNA			
	Anti-Centrómero			
	Anti-RNA polimerasa 3			

Fecha	Anticuerpos	+/-	Título
	Cardiolipina IgG1		
	Cardiolipina IgG2		
	Cardiolipina IgM1		
	Cardiolipina IgM2		
	B2GPI IgG		
	B2GPI IgM		
	B2GPI IgM		
	Ro		
	La		
	Sm		
	RNP		
	Factor Reumatoide		
	CCP		
	Ac Lúptico		
	C3		
	C4		
	Scl-70		
	IgA		
	IgG		
	IgM		
	Electroforesis Proteinas		Monoclonal Policlonal
	Crioglobulinas		
	AntiKu		
	Anti-Jo1		
	SRP		
	Mi2		
	Anti-GBM		
	AntiTPO		
	AntiTg		
	AntiTSHR		

Observaciones Laboratorio



**Formulario para Registro de Medicamentos
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**

Grupo Farmacológico	Medicamento	Tto Actual	Tto Previo	Dosis Media	Comentarios
Inmunoglobulinas					
Corticoides	Hidroocortisona				
	Prednisolona				
	Metilprednisolona				
	Deflazacort				
	Dexametasona				
Antimaláricos	Betametasona				
	Cloroquina				
DMARDs	Hidroxicloroquina				
	Metroxate				
	Sulfasalazina				
	Ciclosporina				
	Leflunomida				
	Sales de Oro				
Inmunosupresores	Dpenicilamina				
	Ciclofosfamida				
	Micofenolato Mofetil				
	Azatioprina				
	Fingolimod				
	Tacrolimus				
	Copaxone				
Anti-CD20	Interferon				
	Rituximab				
Anti-TNF	Infliximab				
	Etanercept				
	Adalimumab				
	Certolizumab				
	Golimumab				
Biológicos	Tocilizumab				
	Anakinra				
	Abatacept				
	Belimumab				
	Eculizumab				
	Natalizumab				
	Denomumab				
	Ustekinumab				
Otros	Mitoxantrone				
	Isoptocarpina				
	Pilocarpina				
	Piridostigmina				

Observaciones Medicamentos



Cumple criterios	Si	No	Cuantos	Fecha:
------------------	----	----	---------	--------

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

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

1. FORMA DE INICIO Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

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

ÁREA	IZQ	DER
Codos		
Carpos		
MCFS		
IFPS		
Rodillas		
Tobillos		
MTFS		
Número áreas:		
Otras		

CRITERIOS ACR 1987	
Artritis pequeñas articulaciones	
Artritis simétrica	
3 o más áreas articulares	
Nódulos cutáneos	
Rigidez Matinal	
Factor Reumatoide positivo	
Erosividad	

2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Vasculitis digital	
Úlceras en piel	
Nodulosis pulmonar	
Neuropatía	
Epi escleritis	

Síndrome de Felty	
Derrame pleural	
Hipertensión pulmonar	
Embolismo pulmonar	
Hemorragia pulmonar	

Pericarditis	
Miocarditis	
Otra (s)	

1. CLINIMETRIA

Fecha	Índice articular		Evaluación de la EVA			Actividad de la Enfermedad			HAQ		
	AI (X/28)	AD (X/28)	EVA-D	EVA-G	EVA-M	PCR (Unidad)	VSG	DAS28	MDHAQ	HAQ	Clase

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

ANEXO 2. Formato de consentimiento informado.



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

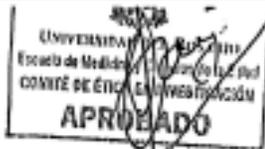
Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se obagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales (que nosotros individualizaremos) tomaremos una muestra adicional de saliva, la cual se recolecta en 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 utilizaran 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: _____