



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TÍTULO

**“BIOMARCADORES DE RESPUESTA A LA TERAPIA
BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DE ORIGEN PARAGUAYO.”**

Trabajo de tesis para optar por el título de Magister en

Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes

Autor: Dr. Pedro Daniel Delgadillo Benítez.

Tutores

Dra. Gabriela Ávila Pedretti.

ASUNCIÓN - PARAGUAY

2019

Dedicatoria

A Dios y a toda mi familia, motores de mi esfuerzo, sacrificio y dedicación continua.

Agradecimientos

Al Comité Académico de la Maestría en Enfermedades Autoinmunes de la Universidad Nacional de Asunción y al CONACYT, por la oportunidad de cursar esta maestría, y las enseñanzas recibidas.

A mis compañeros de la Maestría, con quienes hemos compartido largos días, noches y madrugadas en la consecución de los objetivos del curso.

A todas las demás personas que me han acompañado durante estos años.

Resumen

Los terapias biológicas (TB) han revolucionado el campo terapéutica de la artritis reumatoide (AR), permitiendo un mayor número de pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad. Sin embargo, se ha objetivado que un porcentaje de pacientes no logran el objetivo terapéutico. Resulta indispensable la identificación de biomarcadores asociados a la respuesta al tratamiento biológico con el objetivo de instaurar un tratamiento más eficaz e individualizado. Objetivo: Identificar biomarcadores no genéticos de respuesta a la terapia biológica en los pacientes con AR de origen paraguayo, tratados en el servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Metodología: Estudio observacional, prospectivo, de corte longitudinal de pacientes con diagnóstico de AR que iniciaron una TB durante el periodo de estudio. Se recogieron variables clínico-epidemiológicas y su asociación con la respuesta al tratamiento, según criterios EULAR y variación del DAS28, a las 12 y 24 semanas de seguimiento. Resultados: 62 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se observó una disminución de las diferentes variables e índices de actividad de la enfermedad a las 12 y 24 semanas del inicio de la TB. Se identificó una asociación estadísticamente significativa de las principales variables clínicas e índices de actividad de la enfermedad con la respuesta considerando el DAS28. No se observó una asociación de las principales variables clínico-epidemiológicas con la según criterios EULAR.

Palabras claves: terapias biológicas, biomarcadores de respuesta, artritis reumatoide.

ÍNDICE

A - Introducción.....	7
B -Objetivos	9
1 - Objetivo general	9
2 - Objetivos específicos	9
C - Marco teórico conceptual.....	10
1 - Concepto y epidemiología.....	10
2 - Etiología.....	10
2.1 - Factores genéticos.....	10
2.2 - Factores ambientales.....	12
3 - Artritis Reumatoide: patogenia.....	13
4 - Autoinmunidad en la AR.....	15
4.1 - Factor Reumatoide.....	15
4.2 –Los Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti CCP).....	16
4.3 - Anticuerpos anti-proteína carbamilada (anti-CarP).....	17
6 - Diagnóstico clínico	19
5–Evaluación del proceso de la enfermedad.....	21
6 - Tratamiento.....	23
6.1 – Fármacos coadyuvantes para el tratamiento de la enfermedad.....	24
6.2 – Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME):grupo	25
7 - Biomarcadores de respuesta a la terapia biológica.....	29
7.1 – Biomarcadores de respuesta al tratamiento con agentes anti TNF alfa	29
7.2- Biomarcadores de respuesta al tratamiento con Rituximab.....	31
7.3 - Biomarcadores de respuesta al tratamiento con tocilizumab.....	32
7.4 - Biomarcadores de respuesta al tratamiento con Abatacept.	33
D - Materiales y métodos	35
1. Diseño	35
2. Muestreo	35
3. Sujetos.....	35
4. Variables	36
5. Instrumento de trabajo	37
6. Mediciones.....	38
7. Tamaño de muestra.....	41
8. Análisis y gestión de datos.....	41
9. Control de calidad	41

10. Asuntos éticos	42
11. Cronograma.....	43
E - Resultados	44
F – Discusión	52
G - Criterios de validación.....	61
H - Conclusión	62
I - Bibliografía.....	63
J - Anexos	73

A -Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica y autoinmune que afecta preferentemente a las articulaciones periféricas. Se considera que es una de las patologías articulares inflamatorias más frecuente a nivel mundial(1,2); sin embargo, en nuestra región, los estudios de prevalencia son escasos(1). En Paraguay, constituye una de las entidades con más demanda de consulta ambulatoria(3).

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido importantes avances en el desarrollo de los criterios diagnósticos y disponibilidad de opciones terapéuticas(4,5). Como resultado, el surgimiento de las denominadas terapias biológicas (TB) ha llegado para constituir una verdadera revolución en el campo de la Reumatología, posibilitando obtener un mejor control de la enfermedad, menor daño radiográfico y por consiguiente, una mejor calidad de vida de los pacientes(5).

Uno de los mayores desafíos en la práctica clínica reumatológica, es la diversidad de respuestas a las TB; ya que se ha objetivado que entre un 20 y 30% de los pacientes no logran el objetivo terapéutico, lo cual implica un elevado costo en el sistema de salud y exposición de los pacientes al desarrollo de posibles efectos adversos asociados al tratamiento(6,7). Todo lo mencionado, deriva en la importancia de hallar diversos factores asociados a la respuesta a los diversos agentes biológicos disponibles en la actualidad, buscando optimizar el tratamiento de la enfermedad y evitar complicaciones inherentes, confiando en un futuro la aplicación de una terapéutica individualizada para lograr los objetivos de tratamiento de la enfermedad.

El Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS) de la ciudad de Asunción, dispone de TB para el tratamiento de estas patologías, constituyéndose como centro de referencia en el uso de estos agentes. Todo ello representa una oportunidad para identificar

determinados biomarcadores de respuesta a la terapia biológica en los pacientes con AR de origen paraguayo.

B -Objetivos

1 - Objetivo general

-Identificar biomarcadores no genéticos de respuesta a la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide de origen paraguayo.

2 - Objetivos específicos

-Describir las características epidemiológicas, clínicas y serológicas de los pacientes con AR en terapia biológica.

-Analizar la eficacia de las terapias biológicas según los índices compuestos DAS28, CDAI y SDAI en los pacientes con artritis reumatoide

-Analizar la respuesta a la terapia biológica a las 12 y 24 semanas de inicio del tratamiento.

-Analizar la asociación entre las variables epidemiológicas, clínicas y serológicas con la respuesta a la terapia biológica en una cohorte de pacientes con AR.

C - Marco teórico conceptual

1 - Concepto y epidemiología

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, en respuesta del organismo ante una reacción autoinmune, que afecta preferentemente las articulaciones diartrodiales, con una gran heterogeneidad clínica, serológica e inmunológica.(8–10).

Definida por una afectación poliarticular en forma de una sinovitis simétrica y erosiva (con fenotipos clínicos diversos), el cual puede cursar con expansiones extraarticulares del padecimiento, lo cual refleja un compromiso sistémico y capacidad de dañar diversos órganos. En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo que conduce a lesión estructural articular, compromiso funcional, disminución de la calidad de vida, e incremento de la morbimortalidad(11).

Constituye una dificultad de salud pública a nivel universal con tasas de prevalencia de 0.5 a 1% de la población, siendo la enfermedad o dolencia articular inflamatoria más habitual (2,12). La prevalencia en América Latina oscila entre 0.4 a 1.6%, aunque los datos en general son escasos(1). Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, con mayor incidencia entre los 25 y 55 años de edad(2).

2 - Etiología

La etiología de la AR continúa siendo desconocida en la actualidad. Se cree que es el resultado de una predisposición genética y factores ambientales desencadenantes.

2.1 - Factores genéticos.

Diversos estudios en gemelos demostraron una tasa de concordancia de aproximadamente 15% entre gemelos monocigóticos y 5% entre dicigóticos. El riesgo relativo para hermanos de pacientes afectados por la enfermedad es 2 a 10 veces mayor comparado con la población general. La enfermedad seropositiva es heredable en aproximadamente 40% a 65%, mientras que la enfermedad seronegativa en aproximadamente 20% de los casos(13,14).

El 30% aproximadamente de la heredabilidad se estima que podría atribuirse a los genes que codifican para los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) contenidos en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), más específicamente los alelos del gen HLA-DRB1, que acompañan una secuencia de 5 aminoácidos entre las posiciones 70 - 74 en las terceras regiones hipervariables de la cadena β . La secuencia de estos aminoácidos se denominan epítoto compartido, algunos de los cuales confieren susceptibilidad a padecer la enfermedad; los más frecuentemente relacionados son el *0401, *0101, *0404, *0405, *0901 y otros menos frecuentes como el *0102, *0104, *0408, *0413, *0416, *1001 y *1402; además están descritos alelos protectores para desarrollar la enfermedad como son el DRB1 *0103, *0402, *0802, *1302; existen además SNPs asociados a una determinada población, como por ejemplo la identificación de un SNP en el gen HLADP, el cual está fuertemente asociado en los habitantes de china occidental(15,16).

Las investigaciones de asociación del genoma completo (GWAS: genomic wide association studies) también han posibilitado la caracterización de genes de susceptibilidad fuera del MHC, entre ellos los más relevantes son polomorfismos de genes PTPN22, IL23R, TRAF1, CTLA4, IRF5, STAT4, CCR6, PADI4, FCRL3, TNFIP3 y TNF- α entre otros(17–19).

Modificaciones en la epigenética como cambios en la metilación de ADN (ej. cambios en la metilación de los genes PTPN11 y FOXP3 con variaciones en la función de fibroblastos sinoviales y células treg respectivamente), la modificación de histonas (inhibidores de la desacetilación y bloqueo de inducción de metaloproteinasas de la matriz) y señalización de microARN (regulación a la baja de miR155 y 146), constituyen probablemente otro de los mecanismos en la patogenia de la dolencia a través de la interrelación de las derivaciones ambientales y genéticas(13,20).

2.2 - Factores ambientales.

El ambiente, incluido el tabaquismo, infecciones, la dieta, la obesidad y la microbiota, se han propuesto como factores predisponente de la AR en individuos con susceptibilidad genética. En la actualidad es conocido, que la predisposición genética por sí sola, no es capaz de desarrollar la enfermedad.

El tabaquismo es el factor riesgo más conocido de la AR; en varias investigaciones se ha demostrado su asociación y predisposición para el progreso de la enfermedad. En un estudio de investigación reciente Takeno y colaboradores han demostrado la actividad de la 5-hidroxi-2-metilpiridina (5H2MP), un compuesto del humo condensante del cigarrillo, como principal desencadenante de la enfermedad. En diversos estudios, se han demostrado el papel patogénico que adquieren la activación y amplificación derivada, de los receptores de hidrocarburos de arilo (AHR) en la gravedad de la enfermedad y diferenciación Th17 de celularidad T(21–23).

Otro agente causal de riesgo relacionado es el bajo nivel socioeconómico(8).

Varios estudios establecen la relación entre un índice de masa corporal elevado y desarrollo de la enfermedad; la leptina y adiponectinas juegan un papel proponderante en el proceso inflamatorio y daño óseo observado en la AR establecida, sin embargo se desconoce el mecanismo patogénico específico hasta la actualidad(23–25).

Estudios recientes señalan a la dieta mediterránea como inmunomodulador indirecto del sistema inmunitario y su efecto beneficioso en la AR, si bien los mecanismo tampoco permanecen claros(23,26).

Varios estudios vinculan la patogenésis de las enfermedades autoinmunes al proceso inflamatorio crónico secundario a la disbiosis intestinal(27–29).

Existen reportes de varios estudios donde se correlaciona la existencia de cifras elevadas de Porphiromonas gingivalis en personas que padecen AR, directamente proporcionales a la actividad inflamatoria, el cual se sugiere que se podría estimular una

citruilinización aberrante con pérdida de tolerancia a través de la demostración de PADI4(30–32).

Diversos estudios han postulado a varios agentes patógenos, sean virales o bacterianos como factores externos desencadenantes de la enfermedad, aunque ninguno se ha podido confirmar y establecido a la fecha. El virus Epstein Barr, Mycobacterium Avium Paratuberculosis, Escherichia Coli, Parvovirus y otros, son de lo agentes más estudiados en la patogenia a través del mimetismo molecular, con resultados no concluyentes(13,23).

3 - Artritis Reumatoide: patogenia

El sello distintivo de la AR es la afectación de las articulaciones sinoviales, produciendo una inflamación crónica con posterior destrucción del tejido articular, resultados de la interacción entre células de la articulación y del reclutamiento del proceso inflamatorio, con el posterior establecimiento de diversas redes de citocinas(33).

Diversas células proinflamatorias mixtas (células T, macrófagos, mastocitos, células asesinas naturales (NK), células de tipo B. plasmáticas y dendríticas,) favorecen la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, por medio de interacciones complejas y bucles de retroalimentación positivas, conducen al reclutamiento continuo de células inflamatorias, proliferación y retención celular, los cuales junto a una desregulación del proceso de apoptosis, conducen a la perpetuación de inflamación crónica y daño articular(9,13,33).

Se produce una expansión importante del tejido sinovial en forma de proyecciones vellosas, los cuales invaden la cavidad articular, pudiendo observarse un infiltrado inflamatoria de células mixtas con formación de folículos, centros germinales, neovascularización, depósitos de fibrina, con una importante hiperplasia de las capas de revestimiento sinovial

(producto de la desregulación positiva de sinoviocitos tipo A sobre B) y patrones de infiltración divesos(13,33).

Un hallazgo histológico característico de la AR es el pannus, material granulado derivado de la membrana sinovial, característicamente ubicados sobre superficies cartilaginosas, específicamente en la interfaz entre el cartílago o hueso y la sinovial en lugares de destrucción articular(13,33).

La hiperplasia sinovial resultante junto al pannus son responsables del daño cartilaginoso; se produce pérdida de los efectos protectores del tejido sinovial (disminución de la expresión de lubricina), invasión de fibroblastos sinoviales, síntesis de metaloproteinasas de matriz, con posterior degradación de la matriz cartilaginosa y alteraciones biomecánicas resultantes. Citocinas sinoviales, como el factor apremiante de macrófagos y activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL), el elemento de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, inducen la activación, diferenciación e invasión de osteoclastos sobre el periostio adyacente al cartílago, y amplificación de la respuesta, para la formación de erosiones óseas y destrucción del hueso subcondral(13,18).

Otras numerosas y diversas citocinas, son fundamentales en la fisiopatogenia de la AR, los cuales presentan patrones de expresión diferentes en función de una enfermedad temprana o tardía(10,13).

El papel protagónico del factor de necrosis de tumoral alfa deriva de su participación induciendo la activación y expresión de citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión, protección de fibroblastos sinoviales, promoción de la angiogénesis, eliminación de las células T reguladoras de sugestión al dolor y resultado del éxito terapéutico por medio del bloqueo del mismo(10,13). inducción

La interleucina 6 induce la activación de leucocitos y osteoclastos, participa en la diferenciación de linfocitos B e incita la elaboración de anticuerpos, reactantes de fase aguda,

participa en la anemia de enfermedades crónicas, desregulación en la síntesis de lípidos y disminución de la propensión a la insulina, comprometido en la disfunción y fatiga del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal(10,13).

La interleucina 1 induce la activación de leucocitos, células endoteliales y fibroblastos sinoviales, producción de enzimas de la matriz por condrocitos, y activación osteoclastos; sin embargo la inhibición del mismo solo ha tenido resultados modestos en la Artritis Reumatoide a diferencia de su participación en otras enfermedades sistémicas(10,13).

A medida que se comprenda mejor la causa de la patología, se llega a dilucidar las diferentes funciones y participación de diversas citocinas, la diversidad de tratamientos biológicos aprobados para la aplicación en la AR probablemente se irán ampliando.

4 - Autoinmunidad en la AR

La AR es una enfermedad que causa inflamación crónica de forma sistémica, con un importante componente autoinmune, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos; si bien existen casos seronegativos, ello podría estar en relación a la falta de determinación de otros autoanticuerpos relacionados o por conocer.

Los 2 auto-anticuerpos más conocidos de la enfermedad son el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti CCP). Su participación en la fisiopatogenia del mal enunciado, se han demostrado debido a que anteceden varios años antes de manifestarse la enfermedad, asimismo, se los identifica como causales de otra dolencia más agresiva.(34).

4.1 - Factor Reumatoide.

Este marcador, fue el primer autoanticuerpo conocido con papel protagónico en la AR. Se unen a la parte Fc de la inmunoglobulina, producidos por la células B de folículos linfoides y centro germinal de la sinovial inflamada de la enfermedad. Existen 5 isotipos diferentes, de

los cuales la IgM, IgA, IgG, particularmente los dos primeros, están más relacionados con el análisis realizado de la enfermedad (34,35).

Poseen una sensibilidad de 60 a 80% y una especificidad de 80 a 90%. Se identifican en el 60 a 80% de los pacientes portadores de la enfermedad. Importante resaltar que pueden identificarse en sujetos sanos, pacientes con neoplasias, infecciones concomitantes diversas, y otras enfermedades del tejido conectivo(34,35).

La función fisiológica del FR es la de promover la estabilidad de la IgG unida a superficies sólidas, facilitar la fijación del complemento a través de la unión a inmunocomplejos que contienen IgG y su posterior eliminación. Los altos títulos del FR en la sinovial inflamada de los pacientes portadores de la enfermedad, crea una desregulación de los mecanismos de clearance de inmunocomplejos, aumentando el proceso inflamatorio y atrapamiento de antígenos en las articulaciones, promoviendo la migración de las células B y en su función de células presentadoras de antígenos a la células T, contribuye a la amplificación de respuesta inflamatoria local y de FR en la sinovial(36).

4.2 –Los Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti CCP)

Son autoanticuerpos que reconocen péptidos y proteínas que contienen citrulina, producto de la modificación postraduccional de la arginina por enzimas peptidilarginina deaminasa, en un proceso dependiente de calcio denominado citrulinización, el cual ocurre en diversas condiciones como apoptosis, inflamación, y queratinización. Se identifican en el 75% aproximadamente de los pacientes portadores de AR, y posee una especificidad de aproximadamente 98%. Posee diferentes isotipos (IgA, IgE, IgG e IgM,) de los cuales las IgG son las más frecuentes(34,37,38).

Ante una desregulación de la apoptosis y clearance de restos derivados, la concentración de calcio intracelular aumenta, el cual estimula la activación de las enzimas peptidilarginina deaminasas (PAD), el cual a su vez induce la citrulinización de antígenos objetivos; la

acumulación de las proteínas citrulinadas deriva en la producción de autoanticuerpos en individuos genéticamente predispuestos, con la consiguiente formación de complejos inmunes, seguido de una retroalimentación positiva de de diversas citocinas proinflamatorias, las cuales continúan activando y amplificando la respuesta inflamatoria crónica en la AR(37,39).

Factores genéticos, como los alelos HLA-DRB1 SE, factores ambientales como el tabaquismo y los niveles hormonales, y la posible contribución de las enzimas bacterianas PAD podrían participar en este mecanismo. El desarrollo de una respuesta autoinmune contra epítomos citrulinados se ve facilitado por una predisposición genética específica(37,40,41).

La presencia del epítome compartido del HLA-DRB1 y el alelo R620W de la tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (PTPN22), particularmente en tabaquistas, contribuyen a la elaboración de ACPA y estimulan una respuesta exagerada de células T. La colonización por *Porphyromonas gingivalis* también contribuye con la seropositividad de la enfermedad, a través de la expresión de PAD y citrulinización derivada en los huéspedes. Fumar induce además la expresión de PAD en células de lavado bronquial-alveolar(40,42,43).

Los anti CCP participan en la causa de la AR, activando las vías clásicas y alternativas del complemento, estimulando las respuestas inmunes a través de receptores Fc (FcR) y producción secundaria de $TNF\alpha$, promoviendo la formación de NET (trampa extracelulares de neutrófilos) los cuales derivan en la perpetuación de la inflamación y por ende estimulando la osteoclastogénesis y degradación ósea(44,45).

4.3 - Anticuerpos anti-proteína carbamilada (anti-CarP)

Son autoanticuerpos caracterizados por anticuerpos contra proteínas que contienen homocitrulina, independiente de los anti CCP, y por ende útiles en pacientes seronegativos. La carbamilación, reacción química no dependiente de enzimas, consiste en una modificación postraduccional de un aminoácido positivo (lisina) por un aminoácido neutro (homocitrulina) en un proceso dependiente de cianato. Habitualmente las concentraciones de cianato en

diferentes fluidos es extremadamente bajo para permitir la carbamilación de proteínas, sin embargo en presencia de ciertos factores como tabaquismo, insuficiencia renal, e inflamación (particularmente en presencia de mieloperoxidasa (MPO) de neutrófilos) las concentraciones de cianato aumentan y se produce un exceso de carbamilación, el cual deriva en una desregulación celular y proteica, suficientes para desarrollar una respuesta autoinmune dirigida contra las proteínas carbamiladas. Las proteínas carbamiladas estimulan respuestas inmunes primarias, a través de la inducción y activación de quimio taxis, células T, producción de anticuerpos, interferón gamma (IFN- γ), interleucina 10 (IL-10) y 17 (IL-17)(13,45,46).

5- Manifestaciones clínicas

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por una afectación del tejido conjuntivo, produciendo una poliartritis inflamatoria crónica. Se caracteriza por una proliferación sinovial simétrica, principalmente de articulaciones pequeñas, como el de las manos y pies. Síntomas y signos cardinales como dolor, tumefacción y rigidez matinal de las articulaciones comprometidas están presentes(47).

En general se caracteriza por un patrón de presentación poliarticular, simétrica, aditivo centrípeto; no obstante, otras formas de presentación también pueden observarse con cierta frecuencia, predominios asociados en ocasiones a franjas etarias, como por ejemplo un patrón palindrómico o tipo polimialgia reumática en adultos mayores. La presentación extraarticular si bien pudiera observarse es excepcional(47,48).

Con frecuencia afectan las articulaciones de manos (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas), metatarsfalángicas de los pies y rodillas; articulaciones como tobillos, hombros, codos, caderas, temporomandibulares, esternoclaviculares y acromioclaviculares en general siguen en el orden de frecuencia. En fase avanzada se caracteriza por producir deformidades características, como desviación cubital de los dedos, dedos en cuello de cisne, dedos en ojal, pulgar en z y otros. La columna cervical es el único

sitio de afectación de la AR, donde la luxación atlantoaxoidea juega un papel importante dentro de las complicaciones de la enfermedad(47,49,50).

Manifestaciones extraarticulares como astenia, anorexia y pérdida de peso son frecuentes y se observan desde los primeros días de la enfermedad. Un tercio de los pacientes presenta síndrome de Sjogren. La aparición de nódulos reumatoideos se observa en un 30% de los casos, y por lo general aparecen en zonas de presión, aunque también pudiera observarse a nivel pulmonar, pleural e inclusive capas meníngeas. La anemia es frecuente, y pueden observarse afectaciones como síndrome de Felty y otros. Cuando existe afectación cardiovascular (válvulas, miocardio, conducción eléctrica, vasos coronarios, pericardio) conlleva a una alta morbimortalidad. En mucha menor frecuencia se observa vasculitis, enfermedades pulmonares (intersticiales, fibrosis, bronquiolitis, hipertensión pulmonar) y renales (glomerulonefritis)(47,51).

6 - Diagnóstico clínico

La heterogeneidad clínica, serológica e inmunológica de la enfermedad hace necesaria el desarrollo continuo de conocimientos, y diferentes métodos de estudios diagnósticos, para permitir un diagnóstico preciso con un objetivo terapéutico que es lograr la remisión preferentemente en un momento de escasa preponderancia de la dolencia. (13,52,53).

El diagnóstico actual se realiza por medio de combinación de síntomas clínicos y signos, medición de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), junto con perfiles de autoanticuerpos, complementados con la realización de estudio de imagen. Si bien la clínica es más que soberana para identificar a pacientes con AR, se han desarrollado unos indicadores de clasificación de la enfermedad, principalmente con fines de estudios de investigación, que puedan constituirse en orientadores para diagnosticar la enfermedad.

Los criterios de clasificación ACR 1987, los cuales fueron el patrón de oro de diagnóstico y clasificación por varios años, si bien poseen una sensibilidad y especificidad alta (75 a 95%, 73 a 95% respectivamente), solo posibilitaban el diagnóstico en fases establecidas o avanzadas de la enfermedad(54).

Tabla 1

Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, 1987

Criterios	Definición
1 - Rigidez matutina	Rigidez matinal de al menos 1 hora.
2 - Artritis en 2 ó más grupos articulares	Inflamación simultánea de al menos 3 grupos articulares objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.
3 - Artritis en articulaciones de las manos	Inflamación de al menos una articulación de las manos (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas).
4 - Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular y bilateral.
5 - Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o zonas yuxta-articulares objetivados por el profesional.
6 - Factor reumatoide	Factor reumatoide elevado por cualquier técnica.
7 - Alteraciones radiográficas	Características radiográficas específicas en vistas posteroanteriores de las manos; erosión u osteoporosis yuxta-articular clara.
* Se considera Artritis Reumatoide probable, cuando están presentes al menos 4 de los 7 criterios.	

NOTA. Recuperado de "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis" de Arnett, F., 1988, *Arthritid Rheum*, 3, p.315-24.

En el año 2010, en un trabajo de colaboración conjunto entre el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), se han llegado a publicar los criterios de clasificación de AR año 2010, los cuales proporcionaron un mecanismo de manera a detectar la enfermedad con mayor tiempo, para de esa forma aplicar en forma oportuna el tratamiento, buscando disminuir y evitar consecuencias adversas como así también las secuelas de la enfermedad. (52,55).

Tabla 2.*Criterios de clasificación ACR / EULAR 2010.*

Criterios	Puntuación
1 - Afectación articular:	
1 articulación grande	0
2 a 10 articulaciones grandes	1
1 a 3 articulaciones pequeñas	2
4 a 10 articulaciones pequeñas	3
> 10 articulaciones pequeñas	5
2 - Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y / ó ACPA positivos bajo (< 3 VN)	2
FR y / ó ACPA positivos altos (≥ 3 VN)	3
3 - Reactantes de fase aguda	
VSG - PCR normales	0
VSG y / ó PCR aumentados	1
4 - Duración	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
* Se considera Artritis Reumatoide ante la presencia de al menos una articulación con sinovitis clínica sin otras causas que lo justifiquen, y una puntuación ≥ 6 puntos en la sumatoria total de cada una de las secciones.	

NOTA. Recuperado de “Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide” de Gómez, A., 2011, Reumatol Clin, 6p.33-7.

5-Evaluación del proceso de la enfermedad

Los consensos internacionales sugieren realizar los siguientes controles en las consultas de las personas enfermas con AR. (56,57):

a - Exploración física: examen físico completo el cual debe incluir la comprobación de las articulaciones adoloridas y tumefactas, no olvidando la búsqueda de manifestaciones extra articulares de la enfermedad como así también que la medicación recetada presente secuelas adversas.

b- Laboratorios: controles rutinarios que incluyan VSG y PCR para analizar el estado inflamatorio y cálculo de índices compuestos, analítica general (hemograma, perfil renal, hepático y lipídico) para el monitoreo del proceso de la enfermedad, efectos contrarios a los medicamentos, riesgo cardiovascular del paciente.

c - Pruebas de imagen: radiografías posteroanteriores tanto de pies y manos durante los primeros 3 años de la enfermedad en pacientes con artritis que recientemente han iniciado.

Las guías de práctica clínica española para el tratamiento AR (GUIPCAR) recomienda el control de un grupo de variables para que pueda controlarse la enfermedad, entre los cuales están:

d- Recuento de articulaciones dolorosas (**NAD**) y tumefactas (**NAT**) sobre 28 articulaciones.

e- Valoración del dolor determinado por el paciente (**VDP**) utilizando una escala visual analógica, del 0 al 10, donde 0 tiene un valor sin dolor o muy bien, y 10 dolor extremo o muy mal.

f- Valoración global de la enfermedad determinada por el paciente (**VGP**) y médico tratante (**VGM**), utilizando una escala visual analógica (EVA), del 0 al 10, donde 0 significa sin dolor o muy bien, y 10 dolor extremo o muy mal.

g- Reactantes de fase aguda, medición de los niveles **PCR** y **VSG** para determinar el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad, y uso posterior en los índices compuestos.

h- Índices de actividad compuestos: La GUIPCAR aconseja el uso de índices compuestos SDAI, CDAI, DAS28 para la evaluación de la actividad de la enfermedad y monitoreo de respuesta al tratamiento.

-DAS28 (*Disease Activity Score*) índice compuesto para la valoración de la actividad de la enfermedad calculado a través de la fórmula matemática:

DAS28=0,56×NAD+0,28×NAT+0,7×ln(VSG)+0,014×GH, donde NAD es el recuento de dolor y NAT el recuento de tumefacciones, sobre 28 articulaciones, ln(VSG) es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (global health) es la evaluación del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala

visual de 100mm, donde los valores más altos equivalen mayor actividad o bien peor estado de salud.

-SDAI (*Simplified Disease Activity Index*): suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas (28 articulaciones), la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos por una escala visual analógica de 1 a 10) y de la PCR (en mg/l ó mg/dl).

-CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre 28 articulaciones y valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos por una escala visual analógica de 1 a 10).

Tabla 3.

Categorización según índices compuestos de la actividad de la enfermedad.

Actividad	DAS 28	SDAI	CDAI
Remisión	< 2,6	≤ 2,8	≤ 3,3
Moderada	≥ 2,6 - <3,2	> 2,8 - ≤ 10	> 3,3 - ≤ 11
Baja	≥ 3,2 - ≤ 5,1	> 10 - ≤ 22	> 11 - ≤ 2,6
Alta	> 5,1	> 22	> 26

CDAI (Clinical Disease Activity Index); SDAI (Simplified Disease Activity Index); DAS28 (Disease Activity Score 28 joints)

5 - Evaluación de la capacidad funcional: La GUIPCAR recomienda el uso del *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*, como instrumento de medición de la discapacidad en los pacientes.

6 - Daño radiológico: presencia o ausencia de erosiones radiográficas evaluadas cualitativamente. (**Índice de Sharp; Índice de Larsen**).

6 - Tratamiento.

El propósito del tratamiento que tiene la AR, debe ir dirigido a realizar el control de la inflamación del mal, para así prevenir las secuelas y comorbilidades. Para el logro del mismo,

los objetivos y estrategias terapéuticas han atravesado paulatinamente, varios cambios, tal es así, que para lograr los mismos, se prefiere actualmente la introducción lo más precoz posible de los FAME y de lograr tempranamente que la enfermedad pueda ser atenuada, o no obstante, una baja actividad posible, a través de índices validados de seguimiento y controles periódicos del paciente, estrategia denominada treat to target(53,57,56,58).

Para el logro de los objetivos terapéuticos de la AR, se dispone actualmente, de una gran variedad de fármacos, los cuales se citan y explican en forma sintética:

6.1 – Fármacos coadyuvantes para el tratamiento de la enfermedad.

6.1.1 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en la AR, los AINES se utilizan principalmente para que la rigidez articular pueda controlarse; entran dentro del denominado grupo terapias adyuvantes de la enfermedad (no modifican el curso de ésta); administrados para un corto periodo de tiempo. Constituye un grupo de fármacos de familias numerosas, de estructuras químicas heterogéneas, con efectos principalmente analgésicos y antiinflamatorios. La combinación de AINE entre sí no aumentan su efectividad, y no existen estudios que comparen la eficacia entre los mismos(53,56–58).

6.1.2 - Glucocorticoides: También considerados como terapias adyuvantes de la enfermedad, consiguen un alivio sintomático rápido de los síntomas en el paciente, y control precoz de la respuesta inflamatoria. Constituyen uno de los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR; en el ámbito clínico, lo consideran dentro del arsenal terapéutico de la AR, siempre resaltando su uso en un lapso corto de tiempo y retirada precoz si es posible, si fue logrado el control de los indicios de la enfermedad y proceso inflamatorio de la misma, e iniciado el efecto terapéutico pleno de los FAME (terapia puente). En las orientaciones de práctica clínica además aconsejan el uso de glucocorticoides intraarticulares, particularmente en casos de monoartritis(53,56,57).

6.2 – Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME): grupo heterogéneo de fármacos con diversos mecanismos de acción y toxicidad variables, utilizados en la AR para que pueda controlarse el proceso inflamatorio y así se pueda prevenir las consecuencias de la dolencia; los mismos han demostrado su beneficio para el control de la etapa inflamatoria, así se pueda prevenir la evolución clínica y daño radiológico, se pueden clasificar en dos grupos:

6.2.1 - FAME sintéticos: éstas se vuelven a dividir en:

6.2.1.1. - Sintéticos convencionales (FAMEsc): son fármacos diseñados de forma tradicional, los cuales se describen brevemente a continuación:

- **Metotrexate:** es un equivalente estructural del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y otras, como la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferas; inhibe el metabolismo de los folatos reduciendo la síntesis de purinas e incrementando el de la adenosina; actúa como antimetabolito sobre la proliferación celular. Por su bajo costo, perfil de seguridad, eficacia, comodidad, facilidad de dosificación y modo de administración, las guías EULAR 2016, lo recomiendan como la primera estrategia de tratamiento; si bien la GUIPCAR 2018 no lo señala de forma tácita, durante la discusión de las recomendaciones lo resaltan como el FAME más estudiado y con más eficacia demostrada sea en monoterapia o en terapia de combinación con otros FAME sintéticos o biológicos (particularmente anti TNF)(13,53,55–58).

Leflunomida: es un derivado isoxazólico, antagonista de la síntesis de pirimidinas intracelular y ARN, por medio de la inhibición de la acción de la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa. Tiene un perfil de eficacia y seguridad similar al metotrexate; es uno de los FAME más utilizados en nuestro medio en cuanto a terapia combinada se refiere (metotrexate, leflunomida e hidroxicloroquina). Las recomendaciones EULAR 2016 sugieren en pacientes con contraindicación o intolerancia al metotrexate, agregar otro FAME sea

leflunomida o sulfasalazina, los cuales presentan eficacia similar al mismo; además, existen varias publicaciones de estudios donde se demuestra la eficacia de la leflunomida como terapia de combinación con FAME biológico. Respecto al fallo a metotrexato en monoterapia, la GUIPCAR recomienda terapia combinada con FAME convencionales o FAME biológico indistintamente, según las características del paciente(13,53,56–58).

Sulfasalazina: es profármaco metabolizado en el intestino grueso a su forma activa sulfapiridina y mesalazina, cuyo mecanismo de acción no está del todo conocido. Droga utilizada principalmente en los países anglosajones, particularmente de menor uso en nuestro país por falta de disponibilidad. Las guías lo recomiendan como FAME de primera estrategia en caso de intolerancia a metotrexate, como droga de combinación con otros FAME convencionales o biológicos(53,56–58).

Hidroxicloroquina: es un antipalúdico de síntesis, con propiedades inmunomoduladoras conocidas. Si bien no se lo considera un verdadero FAME, su uso se aconseja como terapia de combinación con otros FAME o en casos de enfermedad benigna o manifestaciones extra articulares de la enfermedad(56,57). Constituye uno de los medicamentos que más se utilizan en nuestro medio en triple terapia.

Otros: FAME como azatioprina, ciclofosfamida y otros, están indicados principalmente en las manifestaciones extra articulares de la enfermedad(56).

6.2.1.2 - FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse): los inhibidores de las jactinasas (bloqueo de actividad enzimática de la familia de las janus quinasas) actúan interviniendo con las vías de señalización JAK-STAT, constituyendo el denominado subgrupo de FAME sintéticos dirigidos. Los fármacos de este grupo aprobados para su uso en la AR son tofacitinib (JAK1 - JAK3) y baricitinib (JAK1 - JAK2), desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas mencionadas. Actualmente se recomienda su uso en las personas que padecen la enfermedad en forma moderada a grave, en casos de fallo

a un primer FAME convencional o contraindicaciones de uso, en tratamientos combinados junto a estos en caso de presencia de factores de mala predicción o pronóstico, en casos de fallo a un FAME biológico o uso de un solo medicamento.(13,53,55–57).

6.2.2 - FAME biológico: fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular; se incluyen los originales y biosimilares. Están indicados, solos o combinados con metotrexato, cuando ha fracasado el tratamiento estándar con uno o más inmunomoduladores del grupo previo (FAME convencionales, generalmente metotrexate.), utilizados en dosis plenas y durante un tiempo suficiente, o en casos de intolerancia a FAMEs previos y en pacientes con factores de mal pronóstico o enfermedad agresiva. Las guías además recomiendan que tras el fallo a un primer agente biológico, puede cambiarse a un segundo, sea anti TNF u otro agente dirigido a otra diana de tratamiento, en dependencia de las características del paciente. He aquí el principal inconveniente; la utilización e indicación de los mismos basados en métodos heurísticos, lo cual lleva a la imponente necesidad de búsqueda de biomarcadores a fin de identificar y conocer con precisión en quienes pacientes utilizar, y realizar un tratamiento individualizado en función de las características, por decir feno-genotípicas de la enfermedad(55,57,58).

La accesibilidad a estos tratamientos son limitadas, por el alto coste económico de los mismos; se espera en un futuro próximo, como en los países escandinavos, que la adopción y mayor disponibilidad de biosimilares, permitan el mayor acceso, ya sea a los originales o biosimilares (55–57).

Actualmente existen 9 agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, dirigidos contra dianas patogénicas diferentes (TNF, linfocito B, molécula de co-estimulación e IL-6). Los diferentes ensayos de desarrollo han demostrado seguridad y validez de todos ellos en los pacientes con AR y respuesta inadecuada o presentar intolerancia a FAME convencionales. Conocer con precisión sobre qué diana terapéutica actuar, cual biológico elegir

en el momento de tratar, continúa siendo una de las decisiones clínicas complejas en reumatología, a la espera de contar con mejores recomendaciones de uso al respecto, y la necesidad de biomarcadores de respuesta al tratamiento para poder adoptar una mejor terapéutica e individualizada en nuestros pacientes(53,55–58).

Agentes anti TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa): son los agentes biológicos más utilizados, y mejor conocidos, los cuales se citan brevemente a continuación(10,13,55):

Infliximab: anticuerpo monoclonal quimérico (murino y humano). Se utiliza en forma de infusión endovenosa para 2 horas a dosis de 3 a 5mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas y mantenimiento cada 8 semanas, pudiendo disminuir el intervalo a cada 4 a 6 semanas si no respuesta.

Etanercept: proteína de fusión que se liga al receptor del TNF soluble. Se administra en forma subcutánea, 25 mg 2 veces por semana, ó 50 mg semanal.

Adalimumab: anticuerpo monoclonal humano, se administra en forma subcutánea, dosis de 40 mg quincenal.

Golimumab: anticuerpo monoclonal humano; administración en forma subcutánea mensual en dosis de 50 mg.

Certolizumab pegilado: anticuerpo monoclonal humano; administración hipodérmica en dosis de 400 mg cada 15 días por 3 dosis, y posteriormente con dosis de mantenimiento de 200 mg.

Agentes biológicos anti CD20: El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 (molécula expresada en linfocitos B maduros) aprobado para su uso en la AR. Se administra en forma de infusión endovenosa, en ciclos de 1 gramo cada 15 días por 2 dosis, repetidas cada 6 meses(10,13,55).

Agente anti CTLA 4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico): El abatacept es un inhibidor de la coestimulación de linfocitos T; se administra en forma de infusión endovenosa

inicial a las 0, 2, 4 semanas; mantenimiento cada 4 semanas, a una dosis ajustada según el peso del paciente (500 mg < 60 kg; 750 mg 60 a 100 kg; 1000 mg > 100 kg)(10,13,55).

Agentes anti IL6 (interleucina 6): los niveles elevados de IL6 en suero y líquido sinovial se asocian a procesos inflamatorios articulares y sistémicos en pacientes con AR. tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra formas solubles y de membranas del receptor de IL6; este último con una afinidad 20 veces mayor por dicho receptor. Tocilizumab se administra en forma de infusión endovenosa mensual, en dosis de 8mg/kg de peso (también en presentación subcutánea de uso semanal en otros países, a dosis de 162 mg). El sarilumab se administra en dosis de 200 mg quincenal en forma subcutánea. Ambos medicamentos están recomendados por las principales guías de tratamiento ya sea en monoterapia o combinado con metotrexate(10,13,53,55–58).

7 - Biomarcadores de respuesta a la terapia biológica

Un problema en la práctica clínica referente del tratamiento de la AR, es la gran variabilidad de respuesta al tratamiento con los agentes biológicos, y la ineficacia primaria o secundaria a los mismos en aproximadamente el 20 a 35 % de los pacientes no logrando los objetivos del tratamiento de remisión o baja actividad de la enfermedad (6,7). Últimamente, con el desarrollo continuo y mejora en la experiencia de uso de los agentes biológicos, se han estudiado e identificado diversos biomarcadores de respuesta a la terapia biológica, con el objetivo de perfeccionar el tratamiento de las personas que padecen de AR, buscando seleccionar mejor a los pacientes candidatos para cada agente biológico, evitar posibles efectos secundarios derivados, y reducir los gastos en salud pública, en post de ir logrando una terapia personalizada para un mejor control de la enfermedad(7).

7.1 – Biomarcadores de respuesta al tratamiento con agentes anti TNF alfa

En un estudio multicéntrico de Reino Unido, con 642 pacientes en tratamiento con anti TNF, se describió la negatividad del FR y anti CCP, como predictores de óptima respuesta al

tratamiento(59). Sin embargo Klaasen y colaboradores, en un estudio sobre 101 pacientes y medición de diferentes isotipos de FR y anti-CCP, describieron una relación estadísticamente significativa entre los pacientes seropositivos y mejor respuesta al tratamiento(60).

En contraparte, en otra cohorte de estudio, un total de 1257 pacientes comenzaron los bloqueadores del TNF-alfa. De estos, 591 (46.7%) alcanzaron el sexto mes la remisión, con una mejora de HAQ de 0.25 en el tercer mes. En la cohorte de pacientes que alcanzaron un HAQ de 0.25, se observó remisión de DAS28 en 24% de pacientes FR positivos y 36% seronegativos para dicho anticuerpo ($p = 0.03$). La edad al inicio del estudio, HAQ <1.63 , negatividad de FR y sexo masculino, fueron identificados como predictores positivos de remisión a los 6 meses, a través del análisis regresión logística(61).

Kleinert y colaboradores, en un estudio sobre 2625 pacientes, describieron que el sexo masculino y terapia concomitantes con metotrexate, fueron predictores de buena respuesta al tratamiento con adalimumab; la edad avanzada y antecedentes de uso de algún agente biológico se relacionaron con una baja respuesta(62).

En un estudio multinacional, con 6.610 pacientes tratados con adalimumab, se describieron como factores de remisión el sexo masculino, edad joven, uso relacionado de FAME convencionales, tratamiento anti TNF de novo, comorbilidades menor o igual a 1(63).

Asimismo otro estudio de personas con AR en tratamiento con anti TNF ($n=2879$; 1267 etanercept, 1612 infliximab), se describió que un HAQ basal alta, tabaquismo y sexo masculino, se asociaron a una pobre respuesta al tratamiento; el uso concomitante de AINES y metotrexate se asociaron a una mejor respuesta; no se encontraron relación respecto a la edad, positividad de anticuerpos, número previo de FAMEs, años de enfermedad(64).

Un estudio con 641 pacientes con AR y tratamiento anti TNF (adalimumab $n=260$; etanercept $n=227$; infliximab, $n=154$), describieron la asociación de una mayor respuesta al tratamiento con un IMC normal o bajo basal y una tasa de remisión más bajas en pacientes

obesos, siendo estadísticamente más significativos en los pacientes en tratamiento con infliximab(65).

7.2- Biomarcadores de respuesta al tratamiento con Rituximab.

Un pequeño estudio que evaluó cambios en las células sinoviales (n=24; biopsias sinoviales pre, a las 4 y 16 semanas de tratamiento), no encontró cambios predictores de respuesta a las 4 y 16 semanas post tratamiento con Rituximab; sin embargo, a pesar de encontrarse una disminución en las poblaciones celulares sinoviales a las 16 semanas de tratamiento (células B y T, macrófagos), al final del tratamiento con rituximab no se observó diferencias en los cambios sinoviales estadísticamente importantes entre el grupo de respondedores y no al tratamiento. Se demostró que la disminución en células plasmáticas en las semana 16 eran predictoras de mejora del DAS28 a las 24 semanas, y estaban relacionadas con la disminución de anti-CCP sérico(66).

En un estudio de pacientes con AR al iniciar el tratamiento con rituximab y falla previa a un anti TNF (n=302), se demostró que la positividad del factor reumatoide, niveles normales de células B CD 19, y la elevación en sangre periférica de las células CD19+ CD27- IgD- (memoria), predijeron una mejor eficacia al tratamiento con rituximab, en particular cuando la combinación de todos los parámetros anteriores estaban presentes(67).

En varios estudios se han demostrado, que pacientes con AR seropositivos para el FR y anti CCP, responden mejor al tratamiento con rituximab; estos fueron confirmados en 2 grandes estudios, de 2019 y 2177 pacientes respectivamentes(68,69).

Asimismo 14 pacientes estudiados, mediante el análisis de microarrays de genoma, se demostró altos niveles de expresión génica de respuesta a IFN tipo I en células mononucleares de sangre periférica en los no respondedores y niveles bajos en pacientes con buena respuesta, lo cual demuestra que la firma de interferón tipo I podría servir como predictor de respuesta al tratamiento con rituximab(70).

Choi y colaboradores, demostraron que los niveles basales de MRP8/14 eran más altos en los pacientes respondedores al tratamiento con rituximab; disminuyeron en 59% en los respondedores luego de 16 semanas a que fueron tratadas, aumentaron en un 89% en quienes no respondieron a la terapia(71).

A discrepancia de otros agentes biológicos (anti TNF), en un estudio retrospectivo de 114 pacientes, se demostró que el IMC no afecta la respuesta al procedimiento con rituximab en pacientes con AR(72).

7.3 - Biomarcadores de respuesta al tratamiento con tocilizumab.

En la investigación realizada a través del estudio de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica, utilizando microarrays de ADN de todo el genoma (n=40), en el cohorte de validación, identificaron una diferencia estadísticamente significativa en la expresión génica de la línea del interferon tipo 1 (IFI6, MX2, OASL) y MT1G entre los pacientes respondedores y no al tratamiento con tocilizumab(73).

Okano y colaboradores, comprendiendo la poca utilidad de los reactantes de fase aguda convencionales como predictores de respuesta al tratamiento para tocilizumab, llevaron a cabo la búsqueda de otros biomarcadores y describieron que los bajos niveles de dímero D e IL- β a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, predijeron una mayor disminución del DAS28 a las 52 semanas de tratamiento con tocilizumab(74).

En otro trabajo realizado, a través del estudio de la población celular mediante citometría de flujo, identificaron que la proporción basal de células NK CD56 CD3 se correlacionaban inversamente con el cambio del DAS28 a los 3 meses de tratamiento con tocilizumab(75).

En el análisis de registro sueco de pacientes con terapia biológica (n=530), se describieron que un HAQ bajo, alto DAS28, y tratamiento previo con corticoides, fueron predictores de buena respuesta EULAR al tratamiento con tocilizumab(76).

El autor Narvaezy con otros colaboradores, han realizado un análisis multicéntrico de 126 pacientes que recibieron tratamiento con tocilizumab, a través del análisis multivariado, identificaron que la PCR y VSG), y manifestaciones extra articulares de la enfermedad predijeron una mayor probabilidad de mejora o remisión del DAS28 a las 12 semanas de tratamiento; en contrapartida, los niveles elevados de hemoglobina, mayor DAS28 basal y agentes biológicos previos predijeron una mala respuesta al mismo. No identificaron relación alguna de respuesta respecto a la positividad de los anticuerpos (77).

Pers y colaboradores, han estudiado otra cohorte de pacientes tratados con tocilizumab (n=204), llegando a concluir con las siguientes identificaciones: que la edad joven, altos niveles de PCR, y ausencia de enfermedades cardiovasculares previas, fueron buenos predictores de respuesta EULAR(78), no han hallado asociación entre el índice de masa corporal y respuesta a tocilizumab, a diferencia de los anti TNF(79).

7.4 - Biomarcadores de respuesta al tratamiento con Abatacept.

Piantonietal.,en un estudio de 71 pacientes, para identificar factores predictores de interrupción al tratamiento con abatacept, describieron que una menor proporción de células efectoras de memoria diferencias terminalmente, fueron un factor predictor independiente de interrupción de la terapia(80).

Teniendo como estudio a 32 pacientes en tratamiento con abatacept, se describió que un bajo número basal de células T CD8+ CD28-, presentaban una posibilidad mayor a 4 veces de lograr la remisión a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento(81).

Respecto a los anticuerpos, se describieron en algunos estudios, una correlación entre los altos niveles de anti-CCP al inicio de tratamiento y mejoría del DAS28(39,82); sin embargo

en un metaanálisis publicado, no se encontró una asociación entre la positividad del FR y respuesta a la terapia con abatacept(83). En un informe publicado del registro paneuropeo de 2942 pacientes, se informó de la correlación de la positividad de dichos anticuerpos y buena respuesta al tratamiento con abatacept(84).

D - Materiales y métodos

1. Diseño

Estudio observacional, prospectivo, de corte longitudinal.

2. Muestreo

No probabilístico, a criterio.

3. Sujetos

3.1 - Población enfocada

Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de AR que han iniciado tratamiento con agentes biológicos.

3.2 - Población accesible

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR que han iniciado tratamiento con un agente biológico, seguidos en el Servicio de Reumatología del HCIPS durante el periodo de estudio

3.3 - Marco temporal

De diciembre del 2018 a noviembre del 2019.

3.4 - Criterios de inclusión

- Paciente con una edad igual o mayor a 18 años, de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de AR, según los criterios ACR / EULAR 2010(52,85).
- Pacientes con artritis reumatoide con indicación de tratamiento con un agente biológico.
- Pacientes que acepten participar del estudio con firma de un documento de consentimiento informado.

3.5 - Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos en tratamiento con agentes biológicos.
- Pacientes con AR que no han recibido tratamiento con agentes biológicos.
- Pacientes tratados con agentes biológicos sin diagnóstico de AR.

- Pacientes que no acepten participar del estudio.

3.6 - Reclutamiento de datos

Para el reclutamiento de datos se ha utilizado la entrevista al paciente y la metodología de la encuesta (cuestionario epidemiológico, clínico y serológico). Se ha aplicado en el Servicio de Reumatología del HCIPS previa autorización del Comité de Ética de la Institución, y del jefe del Servicio de Reumatología. Los datos se obtuvieron de la captación de pacientes que cumplieron con los criterios de interés del protocolo y posterior consulta con una anamnesis y examen clínico exhaustivo. Se recogieron las variables de interés a las 12 y 24 semanas, del inicio del tratamiento. Los datos se han registrado en una planilla creada exclusivamente para el presente estudio.

4. Variables

4.1. Epidemiológicas

- Edad.
- Sexo.
- Nivel de educación.
- Estado civil.
- Procedencia.
- Hábito tabáquico.
- Consumo de alcohol.
- Antecedentes patológicos familiares.
- Peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal.

4.2. Clínicas

- Años de evolución de la enfermedad.
- Tipo de tratamiento biológico indicado.
- Número de fármacos modificadores de la enfermedad previos.
- Número de FAMES a la inclusión del estudio.
- Tratamiento concomitante con glucocorticoides.
- Número de articulaciones dolorosas.
- Número de articulaciones tumefactas.
- Valoración del dolor determinado por el paciente mediante una escala visual de descriptores numéricos. (VDP)
- Valoración global de la enfermedad determinada por el paciente mediante una escala visual de descriptores numéricos (VGP)
- Valoración global de la enfermedad determinada por el médico una escala visual de descriptores numéricos (VGM)
- Actividad de la enfermedad determinada por los índices DAS 28, CDAI, SDAI.
- Respuesta a la terapia biológica según criterios EULAR / DAS28(86–89).
- Presencia de erosiones

4.3. Serológicas

- PCR
- VSG.
- FR.
- Anti-CCP.

5. Instrumento de trabajo

La digitalización de los resultados se ha realizado con el Software de Procesamiento de datos de las Plantillas Microsoft Excel 2007; en tanto que para el mecanografiado de la investigación el uso de Microsoft Word 2007.

Los criterios utilizados ya han sido validados internacionalmente, se ha aplicado el cuestionario en forma individual en las visitas programadas con cada paciente.

6. Mediciones

6.1. Variables epidemiológicas

- Edad: años cumplidos, definida en años
- Sexo: definido como masculino o femenino.
- Nivel de educación: analfabeto, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, universitario.
- Estado civil: soltero, casado, unión libre, divorciado/separado, viudo.
- Procedencia: ubicación geográfica específica.
- Hábito tabáquico: fumador activo, ex fumador, no fumador.
- Consumo de alcohol: Sí: consumo de alcohol con las comidas y fuera de ellas, consumo de alcohol a diario o fines de semana. No: ninguna de las anteriores
- Antecedentes patológicos familiares: comorbilidades asociadas en los familiares de primer grado (enfermedades reumatológicas).
- Peso: determinado en kilogramos
- Talla: altura determinada por tallmetro, definida en cm
- Índice de masa corporal: definido según la fórmula de la Organización Mundial de la Salud, $(\text{Peso}/\text{Talla}^2)(90)$.
- Edad del paciente al inicio de la terapia biológica: años de vida expresada en números al inicio de la terapia biológica prescrita.

6.2. Variables clínicas

- Años de evolución de la enfermedad: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio de la terapia biológica, expresada en números.

- Tipo de terapia biológica: nombre del fármaco biológico modificador de la actividad de la enfermedad. Definido como adalimumab, etanercept, rituximab, tocilizumab. Corresponde al listado de las terapias biológicas disponibles en el HCIPS.
- Número de FAMES previos: número de fármacos modificadores de la actividad de la enfermedad, sintéticos o convencionales, expresado en números.
- FAMES concomitantes a la inclusión del estudio: expresada en número y prescrita al inicio de la terapia biológica.
- Tratamiento concomitante con glucocorticoides: tratamiento simultáneo con prednisona o equivalentes al inicio de la terapia biológica.
- Número de articulaciones dolorosas: recuento de articulaciones dolorosas valorada sobre 28 articulaciones, expresada en números.
- Número de articulaciones tumefactas: recuento de articulaciones tumefactas valorada sobre 28 articulaciones, expresada en números.
- Valoración del dolor determinado por el paciente mediante una escala visual de descriptores numéricos (VDP) expresada en números.
- Valoración global de la enfermedad determinada por el paciente mediante una escala visual de descriptores numéricos (VGP) expresada en números.
- Valoración global de la enfermedad determinada por el médico una escala visual de descriptores numéricos (VGM) expresada en números.
- Evaluación de la actividad de la enfermedad: expresada como alta, moderada, baja, remisión según el índice de medición utilizado.

.Disease activity score 28 joints (DAS 28): índice compuesto para valoración de la actividad de la enfermedad calculado con la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28}=0,56\times\text{NAD}+0,28\times\text{NAT}+0,7\times\ln(\text{VSG})+0,014\times\text{VGP};$$

donde NAD es el recuento de dolor y NAT el recuento de tumefacciones, sobre 28 articulaciones, (VSG) es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y VGP es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud. El grado de actividad de la enfermedad se interpreta como Remisión ($DAS28 \leq 2.6$), Bajo ($DAS28 \leq 3.2$), Moderado ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$), o Alto ($DAS28 > 5.1$).

Además se utilizó el DAS28 PCR; misma fórmula, se reemplaza VSG por PCR.

Índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI): suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas (28 articulaciones), la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos por una escala visual analógica de 1 a 10) y la PCR (en mg/l). Remisión ($SDAI \leq 3.3$), Bajo ($SDAI \leq 11$), Moderado ($SDAI \leq 26$), Alto ($SDAI > 26$).

Clinical Disease Activity Index (CDAI): suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre 28 articulaciones y valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos por una escala visual analógica de 1 a 10). Remisión ($CDAI \leq 2.8$), Bajo ($CDAI \leq 10$), Moderado ($CDAI \leq 22$), Alto ($CDAI > 26$).

-Erosiones radiográficas: presencia o ausencia de erosiones en las radiografías de manos y pies.

6.3. Variables serológicas

- PCR: valor expresado en números y en mg/dl.

- VSG: valor expresado en números y en mg/dl.

- FR: según los valores de referencia de cada laboratorio, se considerará como positivo o negativo.

- Anti-CCP: según los valores de referencia de cada laboratorio, se considerará como positivo o negativo.

6.4. Variables de respuesta al tratamiento:

- Respuesta EULAR: define a la población considerando el DAS28 actual y el DAS28 inicial, categorizando a la respuesta en sin respuesta, respuesta moderada y buena respuesta(86,87).
- Respuesta DAS28: se considera una respuesta al tratamiento cuando se objetiva un cambio entre el DAS28 inicial y el DAS28 actual de al menos 1,2 puntos (86,88,89).

7. Tamaño de muestra

Sobre la base de un reporte previo (a) donde se analizó la población de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con agentes biológicos (n:378) y considerando

Alfa (α) = 0,05 (bilateral).

Beta (β) = 0,20.

Utilizando la prueba de la T emparejada con una muestra (b) con los parámetros citados, se calculó el tamaño de la muestra tomando como referencia la Tabla del apéndice 6A de Hulley, resultando 62 participantes como mínimo (b)(91,92).

8. Análisis y gestión de datos

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se han utilizado las frecuencias con sus porcentajes y para las variables cuantitativas las medias con su correspondiente desviación estándar. Para el análisis de asociación se utilizó para las variables dicotómica el X², el RR con su IC y para las continuas el T student. Asimismo se utilizó el análisis de regresión logística para el estudio de la asociación entre las variables. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo, en tanto que para el análisis estadístico se ha utilizado el software R.v3.4.2.

Para el presente análisis se consideró que una variable presentaba validez analítica si al menos hay dos valores con más de 7 pacientes con la información requerida.

9. Control de calidad

Se utilizó la metodología de la entrevista y encuesta para realizar una recolección completa y fiable de las variables del estudio. Los cuestionarios fueron administrados y

aplicados de forma individual. Con el fin de evitar sesgos y mejorar la verificación de cuestionarios completos, todos los datos fueron recolectados en forma personal por el investigador. Durante el periodo de seguimiento, se ha realizado un control aleatorizado de toda la información obtenida. De forma asociada, se han establecido reuniones mensuales con el tutor a fin de evaluar posibles problemas que surjan en el proceso de la investigación.

10. Asuntos éticos

La investigación se ha realizado según las normas de la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, respetando los principios éticos de igualdad, justicia, beneficencia, no maleficiencia, y estricta confidencialidad de los datos recopilados.

No se realizó ninguna distinción de sexo, religión ni política en la inclusión y análisis de los datos, la naturaleza del estudio ha sido únicamente observacional y descriptivo, por lo que todos los pacientes recibieron el mismo trato y las mismas oportunidades durante el proceso del estudio y su participación no ha influido en el tratamiento ni en las decisiones terapéuticas del médico tratante.

Se ha mantenido la confidencialidad de los datos, para esto, se ha asignado un código de identificación a cada uno de los pacientes incluidos, asegurando de esta forma el anonimato de los mismos. Al ser un estudio observacional, no implicó riesgos para los pacientes participantes pues no se realizaron pruebas invasivas y en ningún caso se ha modificado el tratamiento como consecuencia del estudio.

E - Resultados

La muestra de estudio estuvo representada por 62 pacientes con AR que iniciaron tratamiento biológico y cumplieron con los criterios de inclusión propuestos para la realización del presente trabajo.

En las tablas 4 y 5 se presentan las principales características epidemiológicas y clínicas de la cohorte de estudio.

Tabla 4.

Características epidemiológicas de la población de estudio

Variables		Valor
Edad, años		45,4±13,1
Género	Masculino	7 (11,3 %)
	Femenino	55 (88,7 %)
Estado civil ^a	Soltero	13 (31,0 %)
	Casado	29 (69,0 %)
Procedencia ^b	Asunción	16 (29,6 %)
	Central	28 (51,9 %)
	Interior	10 (18,5 %)
Escolaridad ^a	Universitaria	25 (59,5 %)
	Secundaria completa	10 (23,8 %)
	Secundaria incompleta	3 (7,1%)
	Primaria completa	2 (4,8 %)
	Primaria incompleta	2 (4,8%)
	Analfabeto	0 (0,0 %)
Tabaco ^b	Fumador activo	0 (0,0 %)
	Ex fumador	12 (22,2 %)
	No fumador	42 (77,8 %)
Alcohol ^b	Sí	0 (0,0 %)
	No	54 (100%)
Antecedentes patológicos familiares de enfermedades inmunomediadas ^a	Sí	11 (26,2 %)
	No	31 (73,8 %)

Los valores corresponden a la media con su desviación estándar, y números absolutos con sus porcentajes, según correspondan a cada caso.

a. El cálculo se ha realizado sobre 42 pacientes con los datos necesarios

b. El cálculo se ha realizado sobre 54 pacientes con los datos necesarios

Solo el 18,5% de los pacientes provenían de las ciudades del interior: 1 paciente procedente de Encarnación, Concepción, Loma plata, Paraguarí y Ca´aguazú, 2 pacientes de Villarrica, y 3 de Cordillera.

El 26,2% de los pacientes presentaron antecedentes patológicos familiares de enfermedades inmunomediadas, de los cuales 4 referían antecedentes familiares de AR, 3 de Lupus Eritematoso sistémico, 1 enfermedad de Graves, 1 Tiroiditis de Hashimoto, 1 Esclerosis Múltiple y 1 de Celiaquía.

Tabla 5

Características clínicas y serológicas de la población de estudio

Variables		Valor
Altura, centímetros (cm)		163,0 ±9,7
Peso, kilogramos (kg)		73,7 ±17,1
Índice de Masa Corporal (kg/cm ²) ^a		27,0 ±6,2
Factor reumatoide ^b	Positivo	41 (74,5 %)
	Negativo	14 (25,5 %)
Anti CCP ^c	Positivo	45 (86,5 %)
	Negativo	7 (13,5 %)
Erosiones ^d	Sí	24 (66,7 %)
	No	12 (33,3 %)
Terapia Biológica previa	Sí	9 (14,5 %)
	No	53 (85,5 %)
Terapia biológica actual	Adalimumab	22 (35,5 %)
	Etanercept	23 (37,1 %)
	Tocilizumab	17 (27,4 %)

Los valores corresponden a las medias con su desviación estándar, y números absolutos con sus porcentajes, según correspondan a cada caso.

a. El cálculo se ha realizado sobre 40 pacientes con los datos necesarios

b. El cálculo se ha realizado sobre 55 pacientes con los datos necesarios

c. El cálculo se ha realizado sobre 52 pacientes con los datos necesarios

d. El cálculo se ha realizado sobre 36 pacientes con los datos necesarios

Respecto a la categorización del índice de masa corporal, el 27,5% de la población analizada se encontraban con sobrepeso y obesidad respectivamente; el 37,5% con normopeso y el 7,5% con bajo peso.

Respecto al uso de FAME previo al inicio de la TB, el 100% de los pacientes habían recibido metotrexate, el 90,3% leflunomida, 71% hidroxicloroquina, 9,7% azatioprina, 7,8% sulfazalasa. El 100 % de los pacientes habían recibido glucocorticoides previo y al inicio de la terapia biológica. El 15,5% de los pacientes habían recibido un agente biológico previo, de los cuales 5 correspondían a adalimumab y 4 a etanercept.

Solo 1 paciente había iniciado rituximab desde el inicio del estudio, con uso previo de otros 2 FAME biológicos, el cual por la escasa representatividad para la muestra, fue excluido del presente análisis. El 35 % de los pacientes iniciaron tratamiento con adalimumab, 37.1% de los pacientes etanercept y 27.4% iniciaron tocilizumab.

En la siguiente tabla se observa el comportamiento de las principales variables clínicas y serológicas de actividad clínica de la enfermedad, y de los índices compuestos en la semana basal y su evolución a las 12 y 24 semanas (3 y 6 meses) del seguimiento.

Tabla 6

Evolución de variables de actividad de la enfermedad durante el periodo de estudio

Variables	Media (desviación estándar)			Variación basal - 3 meses	Variación basal - 6 meses
	Basal	3 meses	6 meses	Media± DS	Media ±DS
NAD	9,5 ± 5,3	2,8 ± 3,2	1,7 ± 2,6	-6,5 ± 4,5	-7,7 ± 4,7
NAT	7,2 ± 4,	2,4 ± 2,7	1,0 ± 1,6	-4,8 ± 4,4	-6,3 ± 4,3
EVAD	7,2 ± 1,9	3,6 ± 2,3	2,6 ± 1,8	-3,6 ± 2,8	-4,5 ± 2,9
VGP	7,2 ± 1,7	3,4 ± 2,0	2,4 ± 1,6	-3,8 ± 2,4	-4,7 ± 2,6
VGM	7,0 ± 1,5	3,1 ± 2,0	2,0 ± 1,3	-3,9 ± 2,2	-5,0 ± 2,0
VSG	37,1 ± 21,4	24,5 ± 15,5	19,7 ± 14,4	-13,3 ± 19,9	-17,2 ± 21,9
PCR	31,5 ± 46,8	9,5 ± 16,9	6,5 ± 10,3	-15,4 ± 40,7	-23,9 ± 46,0
CDAI	30,8 ± 10,1	11,7 ± 8,4	7,1 ± 5,5	-19,0 ± 10,8	-23,9 ± 10,6
SDAI	63,8 ± 49,0	19,8 ± 20,2	13,7 ± 12,4	-34,8 ± 45,0	-48,9 ± 48,9
DAS28 VSG	5,8 ± 1,0	3,6 ± 1,2	2,9 ± 1,1	-2,1 ± 1,3	-3,0 ± 1,3
DAS28 PCR	6,1 ± 1,0	3,4 ± 1,5	3,1 ± 1,1	-2,4 ± 1,6	-3,0 ± 1,3

Media (DS): Media y desviación estándar de la variable en cada uno de los tres puntos de seguimiento. Variación: media y desviación estándar de la variación respecto a valor basal a los 3 y 6 meses.

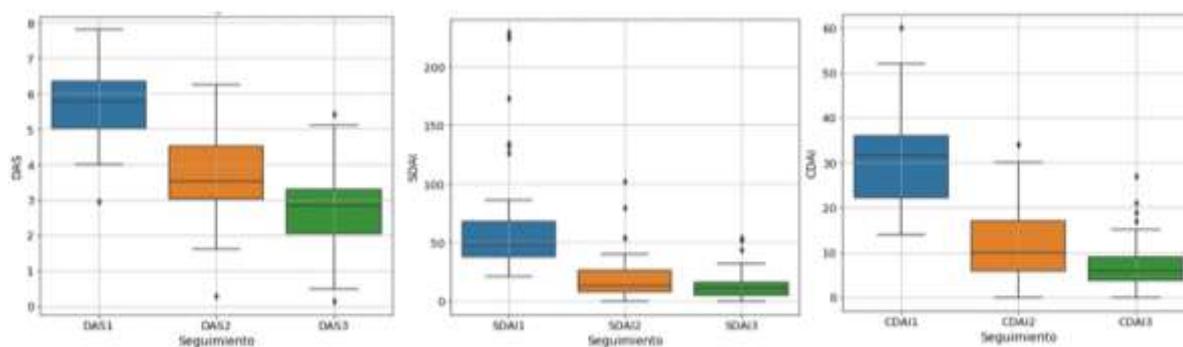
NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT : número de articulaciones tumefactas, EVA. Evaluación por escala visual analógica del dolor, VGP: valoración global del paciente, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína c reactiva, CDAI: Clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index, DAS28: disease activity score.

En todos los casos, se objetivo una disminución significativa (p valor=0,001) entre los valores basales de las variables de actividad de la enfermedad y los valores a las 12 y 24 semanas de tratamiento (tabla6).

En el seguimiento gráfico se puede observar la evolución de los índices de actividad DAS28, SDAI y CDAI durante el periodo de estudio.

Gráfico 1.

Evolución de los índices de actividad durante el periodo de estudio



CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index, DAS28: disease activity score.

1. Al inicio del tratamiento biológico, 2 a las 12 semanas del inicio de la terapia biológica y 3 a las 24 semanas del inicio de la terapia biológica

La respuesta al tratamiento considerando la respuesta EULAR y la variación del DAS28 se presenta en las siguientes tablas.

Tabla 7

Respuesta al tratamiento biológico considerando los criterios EULAR de la cohorte durante el periodo de estudio

Respuesta EULAR	Valores válidos n (%)	Sin respuesta n (%)	Respuesta Moderada n (%)	Buena respuesta n (%)
12 semanas	46 (74,2 %)	5 (10,9 %)	27 (58,7 %)	14 (30,4 %)
24 semanas	40 (64,5 %)	2 (5,0 %)	10 (25,0 %)	28 (70,0 %)

EULAR :European League Against Rheumatism

Tabla 8*Respuesta al tratamiento considerando los cambios en el valor del DAS28*

Respuesta DAS 28	Valores válidos n (%)	No Respondedor n (%)	Respondedor n (%)
12 semanas	46 (74,2 %)	19 (41,3%)	27 (58,7 %)
24 semanas	40 (64,5 %)	6 (15,0 %)	34 (85 %)

DAS 28: *Disease Activity Score 28 joints*

En las siguientes tablas, se observa la asociación de las principales características clínico-epidemiológicas de la enfermedad con la respuesta al tratamiento según criterios EULAR y DAS28.

Tabla 9.*Asociación de las variables epidemiológicas y serológicas con la respuesta EULAR*

Variables	Respuesta EULAR 3 meses			Respuesta EULAR 6 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - Value	N	OR (IC 95%)	P - Value
Escolaridad	32	1,77 (0,62 ;5,02)	0,28	30	0,46 (0,13; 1,70)	0,24
Edad	44	1,03 (0,98 ; 1,08)	0,26	39	1,09 (1,01; 1,17)	0,02
IMC sobrepeso	29	0,72 (0,07 ;7,66)	0,78	25	0,81 (0,11; 6,04)	0,83
Sexo femenino	46	1,34 (0,13;14,18)	0,80	40	1,20 (0,19; 7,64)	0,84
Tabaco	38	2,08 (0,29;14,77)	0,46	33	2,94 (0,30;28,89)	0,35
Anti CCP	39	0,89 (0,08;9,77)	0,92	35	0,00 (0,00 ;inf)	0,99
Factor reumatoide	42	0,73 (0,17; 3,09)	0,66	37	0,60 (0,10; 3,51)	0,57

N: número de casos que entran en el análisis, OR. Odd ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, anti CCP: anticuerpos anti-peptidocíclico citrulinado.

Tabla 10*Asociación de las variables epidemiológicas y serológicas con el cambio en el DAS28*

Variables	Respuesta DAS28 a los 3 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - Value
Escolaridad	32	1,01 (0,50 ; 2,03)	0,97
Edad	44	1,01 (0,97 ;1,05)	0,69
IMC sobrepeso	29	0,18 (0,02 ;1,82)	0,14
Sexo femenino	46	1,47 (0,19 ;11,48)	0,71
Tabaco	38	1,41 (0,21 ; 9,58)	0,72
Anti CCP	39	1,06 (0,13 ; 8,38)	0,95
Factor reumatoide	42	2,42 (0,62 ; 9,49)	0,20

N: número de casos que entran en el análisis, OR. Odd ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, anti CCP: anticuerpos anti-peptidocíclico citrulinado

No se realizó el análisis de asociación entre las variables clínicas, epidemiológicas y serológicas con el DAS28 a las 24 semanas debido a los criterios de validez estadística definida para el presente estudio.

En las siguientes tablas se observa la asociación de las principales variables clínicas de actividad y de índices compuestos en función de la respuesta EULAR y DAS28 a las 12 y 24 semanas del inicio del tratamiento.

Tabla 11.

Asociación de las variables clínicas de actividad de la enfermedad con la respuesta EULAR

Variables	Respuesta EULAR 3 meses			Respuesta EULAR 6 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - value	N	OR (IC 95%)	P - value
VSG b	46	1,02 (0,99; 1,06)	0,23	40	0,97 (0,94 ;1,01)	0,16
VGP b	46	1,02 (0,70 ;1,49)	0,91	40	0,84 (0,56 ;1,25)	0,38
VGM b	46	0,77 (0,49 ;1,20)	0,24	40	0,87 (0,55 ;1,36)	0,53
PCR b	43	1,00 (0,99 ;1,02)	0,58	37	1,00 (0,99 ;1,02)	0,67
NAT b	46	1,05 (0,91 ;1,22)	0,47	40	1,03 (0,88 ;1,20)	0,68
NAD b	46	0,95 (0,83 ;1,07)	0,39	40	0,91 (0,80 ;1,04)	0,16
EVA D b	46	1,04 (0,75 ;1,44)	0,82	40	0,70 (0,47 ;1,06)	0,08
DAS.PCR b	43	1,02 (0,52 ;1,97)	0,96	37	0,61 (0,27 ;1,34)	0,21
SDAI b	43	1,00 (0,99 ;1,02)	0,72	37	1,00 (0,99 ;1,02)	0,75
CDAI b	46	0,99 (0,93 ;1,05)	0,76	40	0,97 (0,91 ;1,04)	0,41
DAS 28	46	1,10 (0,59; 2,04)	0,76	40	0,58 (0,27; 1,26)	0,16

N: número, OR: odd ratio, IC: intervalo de confianza, b: basal, VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, VGP: valoración global del paciente, VGM: valoración global del médico, PCR: proteína C reactiva, NAT: número de articulaciones dolorosas, NAD: número de articulaciones tumefactas, EVA D: evaluación por escala visual analógica del dolor, CDAI: *clinical disease activity index*, SDAI: *simplified disease activity index*, DAS28: *disease activity score*.

Tabla 12.

Asociación de las variables de clínicas de actividad de la enfermedad con el cambio del DAS28

Variables	Respuesta DAS28 3 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - value
VSG b	46	1,03 (0,99; 1,06)	0,10
VGP b	46	1,63 (1,07; 2,49)	0,02
VGM b	46	1,67 (1,05; 2,65)	0,02
PCR b	43	1,02 (0,99; 1,05)	0,14
NAT b	46	1,40 (1,14; 1,73)	0,001
NAD b	46	1,19 (1,03; 1,38)	0,019
EVA D b	46	1,45 (1,02; 2,05)	0,037
DAS.PCR b	43	4,02 (1,64; 9,86)	0,002
SDAI b	43	1,03 (1,00; 1,06)	0,064
CDAI b	46	1,16 (1,05; 1,27)	0,002
DAS 28	46	3,78 (1,55; 9,21)	0,003

N: número, OR: odd ratio, IC: intervalo de confianza, b: basal, VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, VGP: valoración global del paciente, VGM: valoración global del médico, PCR: proteína C reactiva, NAT: número de articulaciones dolorosas, NAD: número de articulaciones tumefactas, EVA D: evaluación por escala visual analógica del dolor, CDAI: *clinical disease activity index*, SDAI: *simplified disease activity index*, DAS28: *disease activity score*.

En la siguiente tabla se presentan los resultados del análisis de asociación de las variables asociadas al tratamiento y la respuesta a la terapia biológica.

Tabla 13.

Asociación entre las diferentes terapias utilizadas y la respuesta EULAR a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento

Variables	Respuesta EULAR 3 meses			Respuesta EULAR 6 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - Valúe	N	OR (IC 95%)	P - Valúe
Tocilizumab	46	1,42 (0,37; 5,41)	0,60	40	0,47 (0,11; 1,95)	0,29
Adalimumab	46	0,31 (0,07; 1,32)	0,11	40	1,42 (0,31; 6,55)	0,65
Etanercept	46	2,25 (0,60; 8,48)	0,23	40	1,50 (0,36; 6,17)	0,57

N: número de casos que entran en el análisis, OR. Odd ratio, IC: intervalo de confianza

Tabla 14.

Asociación entre las diferentes terapias y la respuesta al tratamiento considerando el cambio en el DAS28.

Variables	N	Respuesta DAS28 3 meses	
		OR (IC 95%)	P - value
Tocilizumab	46	3,67 (0,86; 15,67)	0,0796
Adalimumab	46	0,56 (0,17; 1,85)	0,3389
Etanercept	46	0,60 (0,17; 2,13)	0,4300

N: número de casos que entran en el estudio, OR: odd ratio, IC: intervalo de confianza

F – Discusión

En esta cohorte de estudio se incluyeron a 62 pacientes con AR con seguimiento regular en el servicio de Reumatología del HCIPS que iniciaron tratamiento con algún agente biológico disponible en el vademecum de la Institución, (i.e.,adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab), y que además cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio.

En nuestra cohorte de estudio hubo un claro predominio del sexo femenino en clara concordancia con lo descrito en la bibliografía para esta entidad. Además, esto concuerda con lo objetivado en los informes de la mayoría de los registros internacionales de uso de terapias biológicas, en los que se describe un predominio del sexo femenino sobre el masculino(2,93).

La edad media de los pacientes fue de 45 años de edad, lo cual guarda estrecha similitud con lo reportado en diferentes bibliografías, con una mayor incidencia de la enfermedad entre los 25 a 55 años(2). Sin embargo, se han reportado valores de media de edad algo mayor en otros registros internacionales; por ejemplo en el registro BIOBADAMEX se reporta una edad promedio de 49,5 años, y en el informe anual del registro BIOBADASER 2017 se reporta una edad media de 50 años al inicio de la terapia biológica. No obstante, en 4 registros americanos y un registro británico, se registran los mayores valores de la media de edad(93–95).

En relación a la procedencia de los pacientes, se objetivó que el 81,5% de los pacientes pertenecían a diferentes ciudades del departamento central y Asunción, lo cual probablemente esté en relación a la mayor accesibilidad a los servicios de salud en esta zona y a la menor distribución de centros de salud del Instituto de Previsión Social en el interior del país, sin dejar de considerar la escasez de especialistas en Reumatología en nuestro medio en general.

Respecto al nivel de estudios, se objetivó que el 59,5% de los pacientes eran universitarios, y solo un 4,8% no habían culminado la escolaridad primaria; cifras representadas probablemente, y no de forma estricta, en relación a los requisitos para el ingreso

y cobertura del seguro de la Institución. La comparación de la formación académica entre nuestra población y otras analizadas en los registros internacionales de terapias biológicas es compleja debido principalmente a la diferente categorización utilizada en cada país. Sin embargo, se puede observar que en el registro americano y en el danés, un 32,5% y un 53,5% de los pacientes poseían estudios de grados superior(96–98).

Respecto a los hábitos tóxicos, ningún paciente de nuestro estudio declaró tener hábito enólico o ser fumador activo, sin embargo el 22,2% de los pacientes refirieron antecedentes de ser fumadores. Al comparar este resultado con los datos publicados por registros internacionales de uso de terapia biológica, se puede observar que este valor es menor al referido en otras series, en las que se describe una tasa de ex fumadores de hasta un 60% (93).

El promedio de años de evolución de la enfermedad desde el momento del diagnóstico hasta la inclusión a nuestro estudio fue de aproximadamente 9.36 años. Esto podría reflejar, las limitaciones de acceso de los pacientes a las consultas reumatológicas especializadas, particularmente en los casos de pacientes que residen en el interior del país, donde el número de reumatólogos es claramente inferior al de la capital. Sin embargo, este resultado está en correspondencia con publicaciones de diversos registros internacionales de uso de terapias biológicas, como el registro BIOBADASER (registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas) , BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologics Register*), CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America, Inc*), RABBIT (*Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie*); registros procedentes de España, Gran Bretaña, América del Norte y Alemania respectivamente(93,95).

Respecto a los antecedentes patológicos familiares, el 26,2% de los pacientes presentaban el antecedente de algún tipo de enfermedad inflamatoria inmunomediada, entre los cuales la AR y LES fueron las más frecuentemente referidas.

Resulta importante señalar que el 54% de los pacientes se encontraban con un IMC \geq 25 al momento del inicio del tratamiento. Este valor es similar a lo objetivado en la serie sueca (SCQM), en el el valor medio del IMC al inicio de 24,4 kg/m². Varios artículos mencionan el empeoramiento clínico de la AR en relación a la obesidad y sobrepeso, como también la asociación de la pobre respuesta al tratamiento, en particular en los pacientes en tratamiento con anti TNF(65).

El FR y anti CCP, fueron positivos en el 74,5% y 86,5% respectivamente, lo cual guarda relación con las diferentes bibliografías (34,35,37,39). El comportamiento de estos anticuerpos se mantiene prácticamente lineal en casi todos los reportes derivados de los mismos. Resulta llamativo, la seropositividad de hasta el 97% para el FR del registro BIOBADAMEX, en contraposición a los resultados de nuestro estudio y otros registros internacionales, lo cual podría estar en relación, a diferentes técnicas laboratoriales utilizadas(95).

El 90% de los pacientes recibieron \geq 3 FAME antes del inicio de la terapia biológica; 100% de los pacientes habían recibido metotrexate previamente, 90,3% leflunomida, 71% hidroxicloroquina, y 100% de los pacientes habían además recibido glucocorticoides tanto previamente como al inicio del tratamiento de la terapia biológica. El 14,5% de los pacientes habían recibido un agente biológico previo, de los cuales el 55,5% correspondían a tratamiento previo con adalimumab, y 44,5% a etanercept. En este sentido, se debe mencionar que el adalimumab fue el primer agente biológico disponible en el vademecum de la institución, seguido por el etanercept, lo que podría explicar los porcentajes previamente mencionados.

Respecto al tipo de terapia biológica utilizada, en la mayoría de los registros internacionales, los anti TNF alfa en general, son los agentes biológicos más utilizados en los pacientes con AR. En el registro BIOBADABRASIL, sobre un total de 569 pacientes, 37% recibieron infliximab, 31% adalimumab, 15% etanercept, 8% abatacept, 6% rituximab, y solo el 4% recibió tocilizumab. En el registro BIOBADAMEX y BIOBADASER se reporta similar

distribución de uso de biológicos, con un muy bajo porcentaje de tocilizumab. En nuestra población en cambio, en general se observa una distribución casi equitativa de los pacientes incluidos en el estudio, respecto al uso de terapias biológicas (35.5% adalimumab, 37.1% etanercept, 27.4% tocilizumab). Llama la atención el porcentaje de pacientes en tratamiento con tocilizumab, respecto a otros registros internacionales, donde la cifra en general no sobrepasa el 10% de usuarios. En este sentido, se debe mencionar que el 14,5% de los pacientes incluidos en el estudio con fallo previo a un agente biológico (5 adalimumab, 4 etanercept) fueron incluidos en este grupo de tratamiento (switch de anti TNF a tocilizumab). Solo 1 paciente había iniciado rituximab, con antecedentes de fallo previo a 2 TB, el cual fue excluido del estudio, por la escasa representatividad para el análisis de la muestra (93,95,99).

Todos los pacientes presentaron niveles elevados de actividad de la enfermedad al inicio de la TB. En el presente estudio, la actividad inflamatoria fue determinada por medio de las diversas variables clínicas y serológicas e índices de actividad de la enfermedad, tal como se recomienda en la GUIPCAR(56). Esto refleja la práctica clínica reumatológica actual y lo recomendado por diferentes guías de prácticas clínicas, en las que se aconseja su utilización en caso de falla previa a un FAME sintético. En este sentido, es de esperar que estos agentes se inicien en pacientes con una alta actividad de la enfermedad. Es importante resaltar que debido a su eficacia, actualmente se discute su papel como tratamiento de primera línea, sin embargo queda por debatir, a la espera del surgimiento de biomarcadores de respuesta a la terapia biológica y el consenso y recomendaciones nuevas de expertos respecto a este uso. Similar a nuestros resultados, los registros BIOBADASAR, BIOBADASER, BIOBADAMEX, BSRBR han publicado estudios e informes en los que se puede constatar altos niveles de actividad previos al inicio de la terapia biológica (93,95,99).

Se puede observar además, una disminución importante de las medias de las diferentes variables clínicas e índices de actividad de la enfermedad a las 12 y 24 semanas del inicio del

tratamiento respecto a los valores basales (tabla 6). Eso refleja en general una buena respuesta a los diferentes tratamientos biológicos, y una relación lineal de respuesta acorde a los mismos.

Utilizando los criterios de respuesta EULAR al tratamiento, se observó una buena respuesta en un 30,4% y en un 70% para los dos puntos de seguimiento. Considerando como respondedor según el DAS28 para este estudio, una disminución en 1,2 puntos respecto al control anterior, se consideraron respondedores el 58,7% y hasta el 85% a las 12 y 24 semanas respectivamente, por lo cual podemos concluir, que en general se observó una buena respuesta en una mayoría de pacientes. Sin embargo, no se obtuvo respuesta en el 5 y 15% de los pacientes según los criterios de respuesta EULAR y DAS28 a las 24 semanas de control.

Si bien los diversos agentes biológicos han demostrado su efectividad en diferentes estudios clínicos(100–103), en este trabajo, nos limitaremos a comparar los resultados de la respuesta al tratamiento con otras cohorte de estudios de pacientes en tratamiento con diversos agentes biológicos.

En el estudio realizado por la Dra. Isabel Acosta, en una cohorte española de 628 pacientes con AR en tratamiento biológico con anti TNFs, se describió que más del 70% de los pacientes presentaban respuesta según criterios EULAR a las 12 semanas de tratamiento (79% etanercept, 78% adalimumab), y 20% aproximadamente de no respondedores (21% etanercept y 22% adalimumab)(104). En el registro DANBIO se analizó la respuesta EULAR al tratamiento con agentes anti TNF, observándose porcentajes de pacientes respondedores y no respondedores muy similares (77 y 22% respectivamente)(105).

En un estudio retrospectivo, de una cohorte de 58 pacientes con AR en tratamiento con tocilizumab (Hospital Guarda, Costa Rica), el Dr. Mauricio Cordero Alfaro, describió tasas de respuesta medidas por el DAS28 de hasta 50% (remisión) de los pacientes a las 12 semanas del tratamiento(106).

Al analizar la asociación de las principales variables clínico-epidemiológicas con la respuesta EULAR y DAS28 a las 12 y 24 semanas, solo se observó una relación estadísticamente significativa entre la edad y respuesta EULAR a las 24 semanas de tratamiento; sin embargo no se observó con el resto de variables clínicas analizadas, como FR, anti CCP, Tabaquismo, IMC, y otras variables clínicas analizadas según los criterios de validez analítica consideradas en el presente estudio.

La asociación de la edad con la respuesta a la terapia biológica ha sido analizada en estudios previos. En este sentido, se ha descrito que una menor edad al inicio de la terapia biológica ha sido un factor predictor de respuesta al tratamiento (61,63,107). Por otro lado, se han publicado trabajos en los que esta asociación no ha sido identificada (64). Respecto al tratamiento con Tocilizumab, Pers et al. encontró que una edad más joven, era un buen predictor de respuesta según criterios EULAR y de remisión; sin embargo en una cohorte sueca de 530 pacientes, y un estudio observacional multicéntrico de 126 pacientes, no se halló asociación entre la edad y respuesta al tratamiento con Tocilizumab(76–78). Esta diferencia en los resultados publicados sobre la asociación entre la edad y la respuesta al tratamiento probablemente estén en relación a la diferente metodología utilizada, así como a la diferencia en el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos.

Respecto al género, varios estudios de pacientes en tratamiento con anti TNF, describen el sexo masculino como un factor predictor de buena respuesta al tratamiento, particularmente en las artritis de reciente comienzo (DANBIO)(61,63,107). Sin embargo, Hyrich *et al.* y Kristensen *et al.* no encontraron relación entre el género y la respuesta al tratamiento(64,108). En nuestra serie de pacientes, solo 7 pacientes eran de sexo masculino, por lo que probablemente este dato no ha tenido una asociación significativa.

En el presente estudio, si bien el 54% de la población se encontraba con $IMC \geq 25$, no se encontró una relación estadísticamente significativa con la respuesta al tratamiento. Sin

embargo, se observó un OR 0,72 (0,07 ; 7,66) y de 0,81 (0,11;6,04) de relación con la respuesta a la terapia biológica a los 3 y 6 meses respectivamente. Existen varios reportes de estudios que relacionan al sobrepeso y obesidad, como predictor de mala respuesta al tratamiento anti TNF, sin embargo en otros estudios no se ha encontrado relación con la respuesta al tratamiento con tocilizumab(65,79,109). Si bien en nuestro estudio se observó una tendencia a una mala respuesta determinada por el OR, no se alcanzó la significación estadística, probablemente por el número de pacientes analizados, por lo que estudios posteriores deberán corroborar los datos con un mayor número de pacientes.

En relación a la relación entre el grado de educación de los pacientes y su asociación con la respuesta al tratamiento, no se ha observado una asociación estadísticamente en nuestro estudio. Sin embargo, Canhao *et al.*, en una cohorte de pacientes portugueses con AR en tratamiento con anti TNF, describieron el nivel educacional como un factor independiente de respuesta clínica al tratamiento con agentes biológicos(110). Esta diferencia podría estar relacionada no solo a la diferente metodología entre los estudios si no también a las diferencias en el número de pacientes y la diferente categorización de la educación entre países.

Respecto al tabaquismo, si bien en este estudio no se ha encontrado una asociación con la respuesta al tratamiento, varios estudios publicados, asocian al hábito de fumar, a la predisposición a una enfermedad más grave y refractaria al tratamiento. En una cohorte británica de 2879 pacientes con AR en tratamiento con anti TNF, describieron al tabaquismo, como un factor predictor de baja respuesta al tratamiento (64,111). Katchamart *et al.* y Barnabe *et al.* describen la ausencia del hábito de fumar como un factor independiente de remisión en pacientes con AR en tratamiento con anti TNF; descripción similar realizan Canhao y colaboradores al describir la ausencia de fumar como un factor predictor de buena respuesta al tratamiento(112). Sin embargo, Burmenster *et al.*, no encontraron diferencias entre los no fumadores y ex fumadores en pacientes con AR en tratamiento con adalimumab(63).

En relación a los anticuerpos anti CCP y FR, no se ha observado una asociación con la respuesta al tratamiento medidas por DAS 28 y según criterios de respuesta EULAR. Similar observación fue realizada en el registro británico en pacientes en tratamiento con anti TNF, el cual fue reproducido posteriormente por Narvaez *et al.* (77). Sin embargo, Katchamart *et al.* describen la ausencia de ambos anticuerpos como factor predictor independiente de remisión en pacientes en tratamiento con anti TNF(112). En contraposición a los estudios anteriores, Klaasen y colaboradores, describieron la asociación de ambos anticuerpos, como un factor predictor de buena respuesta al tratamiento con anti TNF(60). Esta diferencia en los resultados obtenidos, podría ser secundaria no solo a las diferencias en el número de pacientes incluidos, los diferentes puntos de corte temporal si no también a las diferencias en las metodologías utilizadas para la determinación de los anticuerpos.

Al analizar la asociación entre las principales variables clínicas de actividad, índices compuestos y reactantes de fase aguda (VSG, PCR); no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la respuesta EULAR a las 12 y 24 semanas; sin embargo, se obtuvo una relación estadísticamente significativa con la mayoría de las variables clínicas de actividad (NAT, NAD, EVAD, VGM, VGP) e índices compuestos (CDAI, DAS28 VSG, DAS28 PCR) con la respuesta medida por el DAS28.

Estudios publicados previamente, han analizado la relación entre las diferentes variables asociadas a la actividad de la enfermedad y su relación con la respuesta a las diferentes terapias biológicas. En este sentido, se han publicado resultados diferentes en relación a la asociación de estas variables con la respuesta, probablemente en relación a diferencias metodológicas (diferentes definiciones de respuesta, diferentes terapias analizadas, tiempo de análisis de la respuesta, número de terapias analizadas y de pacientes incluidos etc). En este sentido, en una cohorte de 530 pacientes en tratamiento con tocilizumab y 2652 pacientes tratados con adalimumab, se describió una asociación entre un valor basal elevado

del DAS 28 como predictor de buena respuesta al tratamiento considerando los criterios de respuesta EULAR(62,76). Por otro lado, Barnave *et al.*, estudiaron una cohorte canadiense de pacientes con AR en tratamiento biológico, en la que objetivaron una asociación estadísticamente significativa entre una actividad alta de la enfermedad al inicio de la TB, determinada por el NAT, VDP, VGP con la no remisión de la enfermedad medidas por el DAS28 (113). En una revisión sistemática de la literatura, Katchamart *et al.*, de un total de 18 estudios y 2062 trabajos analizados, describieron la asociación de una baja actividad basal de la enfermedad como predictor independiente de remisión (112). En el estudio realizado por Kristensen *et al.*, la actividad de la enfermedad basal al inicio del estudio se asoció con una buena respuesta según criterios ACR, e inversamente con la remisión medidas según criterios de respuesta EULAR y DAS 28(108).

No se ha realizado la asociación de las variables clínico-epidemiológicas con la respuesta en función del tipo de tratamiento, por las limitantes mencionadas a continuación: escaso tamaño muestral, datos válidos faltantes para algunas de las variables incluídas, características homogéneas de la muestra de estudio, periodo de seguimiento corto, validez analítica considerada para el análisis estadístico del presente estudio.

G - Criterios de validación

Los diferentes índices de actividad utilizados en el presente trabajo ya han sido validados previamente en cohortes internacionales y su uso es recomendado por las diferentes guías de práctica clínica.

H - Conclusión

Nuestra cohorte de estudio estuvo representada por 62 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del presente trabajo y que iniciaron la terapia biológica desde el periodo comprendido desde diciembre de 2018 con un seguimiento de 24 semanas.

Las características epidemiológicas, clínicas y serológicas, están en relación a todas las características de los pacientes portadores de Artritis Reumatoide reportadas en la bibliografía y en los diferentes registros internacionales de pacientes con AR en tratamiento con agentes biológicos.

Se observó una disminución de las diferentes variables clínicas de actividad de la enfermedad y de los índices compuestos, con los tratamientos en los diferentes puntos de corte de estudio, lo cual está en concordancia con otros estudios con la obtención de respuesta EULAR y DAS28 a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

Se obtuvo una relación estadísticamente significativa de las variables clínicas de actividad e índices compuestos con la respuesta considerando el DAS28, no así con la respuesta EULAR, lo cual podría estar en relación con el tamaño de la muestra.

No se pudo determinar las variables asociadas a la respuesta en cada subgrupo de pacientes con un agente biológico determinado debido al número de pacientes en cada grupo, ya que el aplicar test estadísticos a este tamaño muestral podría arrojar resultados falsamente positivos.

I - Bibliografía

1. Burgos Vargas R, Cardiel MH. Rheumatoid arthritis in Latin America. Important challenges to be solved. *Clin Rheumatol*. 2015;34(Suppl 1):1-3.
2. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Principios de Medicina Interna, Harrison 19^o edición, 2016, McGRAW-HILL education. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Capítulo 380. Artritis Reumatoide. Ankoor Shah, E. William St. Clair. Página 2139.); 19.^a ed. Vol. 2. McGRAW-HILL education; 2139-2141 p.
3. Franco M, Pedretti GA, Morel Z, Villalba SC, Melgarejo P, Martínez C, et al. Frecuencia de artritis reumatoide en el Hospital Central del IPS. Análisis preliminar. *Revista Paraguaya de Reumatología*. 1 de marzo de 2017;2(2):62-6.
4. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de septiembre de 2010;69(9):1580-8.
5. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 1 de marzo de 2011;6:33-7.
6. Díaz-Coto JF, Silesky FB. Eficacia de los agentes anti-TNF α en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2010;17(4):205–211.
7. Chaparro C, M L, Salvatierra Ossorio J, Raya Álvarez E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 1 de marzo de 2011;7(2):141-4.
8. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10055):2023-38.
9. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;10.
10. Caballero ÁFC, Planells MJF, Jarquín EV, Martín DG. reumatoide: hacia las terapias biotecnológicas. 2017;19.
11. Ballina García FJ. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.^a ed. Barcelona - España: Elsevier; 2014.
12. García-Sevillano L. Avances en artritis reumatoide. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* [Internet]. 9 de abril de 2014 [citado 30 de noviembre de 2017];80(1). Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1466>
13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10055):2023-38.

14. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* octubre de 2013;45(2):170-9.
15. Huang Z, Niu Q, Yang B, Zhang J, Yang M, Xu H, et al. Genetic polymorphism of rs9277535 in HLA-DP associated with rheumatoid arthritis and anti-CCP production in a Chinese population. *Clin Rheumatol.* julio de 2018;37(7):1799-805.
16. Fernando MMA, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet.* 25 de abril de 2008;4(4):e1000024.
17. McAllister K, Eyre S, Orozco G. Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond. *Open Access Rheumatol.* 7 de junio de 2011;3:31-46.
18. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 8 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.
19. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización. *Gaceta Médica de México.* :10.
20. Picascia A, Grimaldi V, Pignalosa O, De Pascale MR, Schiano C, Napoli C. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol.* marzo de 2015;157(1):1-15.
21. Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J, Teramoto M, Tomita H, Shirai N, et al. 5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 1 de junio de 2018;41(6):877-84.
22. Fu J, Nogueira SV, Drongelen V van, Coit P, Ling S, Rosloniec EF, et al. Shared epitope-aryl hydrocarbon receptor crosstalk underlies the mechanism of gene-environment interaction in autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 01 de 2018;115(18):4755-60.
23. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2017;35(3):368-78.
24. Dar L, Tiosano S, Watad A, Bragazzi NL, Zisman D, Comaneshter D, et al. Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? *Int J Clin Pract.* enero de 2018;72(1).
25. Zhou Y, Sun M. A meta-analysis of the relationship between body mass index and risk of rheumatoid arthritis. *EXCLI J.* 2018;17:1079-89.
26. Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, et al. Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. *Clin Nutr.* 2018;37(2):675-80.
27. Muñoz Pedrogo DA, Chen J, Hillmann B, Jeraldo P, Al-Ghalith G, Taneja V, et al. An Increased Abundance of Clostridiaceae Characterizes Arthritis in Inflammatory Bowel

- Disease and Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. *Inflamm Bowel Dis.* 11 de abril de 2019;25(5):902-13.
28. Jubair WK, Hendrickson JD, Severs EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D, et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2018;70(8):1220-33.
 29. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterology Journal.* agosto de 2019;205064061986755.
 30. Ceccarelli F, Orrù G, Pilloni A, Bartosiewicz I, Perricone C, Martino E, et al. *Porphyromonas gingivalis* in the tongue biofilm is associated with clinical outcome in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2018;194(2):244-52.
 31. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2010;62(9):2662-72.
 32. Olsen I, Singhrao SK, Potempa J. Citrullination as a plausible link to periodontitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology.* enero de 2018;10(1):1487742.
 33. Firestein G, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 21 de febrero de 2017;46(2):183-96.
 34. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM.* 1 de marzo de 2010;103(3):139-46.
 35. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.
 36. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* abril de 2014;66(4):813-21.
 37. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* junio de 2015;14(6):490-7.
 38. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 1 de enero de 2011;7(1):68-71.
 39. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* abril de 2016;75(4):709-14.

40. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* abril de 2011;23(2):92-8.
41. Holers VM. Autoimmunity to Citrullinated Proteins and the Initiation of Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Immunol.* diciembre de 2013;25(6):728-35.
42. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* febrero de 2010;81(2):223-30.
43. Willemze A, Toes REM, Huizinga TWJ, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. 2012;70(9):8.
44. Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* mayo de 2014;36(3):313-25.
45. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* diciembre de 2019;59(1):2.
46. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GMC, Drijfhout JW, Huizinga TWJ, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev.* marzo de 2014;13(3):225-30.
47. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology.* 1 de mayo de 1998;27:S18-24.
48. Ragan C, Farrington E. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis: Prognostic Indices. *JAMA.* 25 de agosto de 1962;181(8):663-7.
49. Krane SM, Simon LS. Rheumatoid Arthritis: Clinical Features and Pathogenetic Mechanisms. *Medical Clinics of North America.* 1 de marzo de 1986;70(2):263-84.
50. Akil M, Amos RS. ABC of Rheumatology: RHEUMATOID ARTHRITIS—I: CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS. *BMJ.* 4 de marzo de 1995;310(6979):587-90.
51. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis: A systematic analysis of 127 cases. *The American Journal of Medicine.* 1 de abril de 1973;54(4):445-52.
52. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 1 de marzo de 2011;6:33-7.
53. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatología Clínica.* mayo de 2019;S1699258X19300798.
54. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* marzo de 1988;31(3):315-24.

55. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2 de octubre de 2018;320(13):1360.
56. Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
57. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. junio de 2017;76(6):960-77.
58. 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 & Rheumatology* (Hoboken, NJ). enero de 2016;68(1):1-26.
59. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. enero de 2009;68(1):69-74.
60. Klaasen R, Cantaert T, Wijbrandts CA, Teitsma C, Gerlag DM, Out TA, et al. The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology* (Oxford). agosto de 2011;50(8):1487-93.
61. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. agosto de 2007;34(8):1670-3.
62. Kleinert S, Tony H-P, Krause A, Feuchtenberger M, Wassenberg S, Richter C, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol Int*. septiembre de 2012;32(9):2759-67.
63. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo R-M, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum*. 15 de enero de 2008;59(1):32-41.
64. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, British Society for Rheumatology Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* (Oxford). diciembre de 2006;45(12):1558-65.
65. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffener B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res* (Hoboken). enero de 2013;65(1):94-100.

66. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de julio de 2008;67(7):917-25.
67. Tony H-P, Roll P, Mei HE, Blümner E, Straka A, Gnuegge L, et al. Combination of B cell biomarkers as independent predictors of response in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol*. diciembre de 2015;33(6):887-94.
68. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2011;70(9):1575-80.
69. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2013;72(3):329-36.
70. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, Nurmohamed MT, Lems WF, Boers M, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 27 de abril de 2012;14(2):R95.
71. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2015;74(3):499-505.
72. Ottaviani S, Gardette A, Roy C, Tubach F, Gill G, Palazzo E, et al. Body Mass Index and response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. diciembre de 2015;82(6):432-6.
73. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, Kagami S-I, Yamagata M, Furuta S, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. junio de 2014;66(6):1421-31.
74. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatol Int*. marzo de 2016;36(3):349-57.
75. Daien CI, Gailhac S, Audo R, Mura T, Hahne M, Combe B, et al. High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. abril de 2015;54(4):601-8.
76. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LTH. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford)*. julio de 2015;54(7):1186-93.
77. Narváez J, Magallares B, Díaz Torné C, Hernández MV, Reina D, Corominas H, et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis

- treated with tocilizumab in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 2016;45(4):386-90.
78. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* enero de 2014;53(1):76-84.
 79. Pers Y-M, Godfrin-Valnet M, Lambert J, Fortunet C, Constant E, Mura T, et al. Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis Is Not Influenced by the Body Mass Index of the Patient. *J Rheumatol.* abril de 2015;42(4):580-4.
 80. Piantoni S, Colombo E, Tincani A, Airò P, Scarsi M. Predictive factors of abatacept therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* abril de 2016;35(4):1065-9.
 81. Scarsi M, Ziglioli T, Airo' P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* octubre de 2011;38(10):2105-11.
 82. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeffer T, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the «Orencia and Rheumatoid Arthritis» registry. *Ann Rheum Dis.* noviembre de 2012;71(11):1815-9.
 83. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2013;43(1):9-17.
 84. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, Iannone F, Lie E, Canhão H, et al. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;68(6):1346-52.
 85. 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. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2010;69(9):1580-8.
 86. van Riel PLCM, van Gestel AM, van de Putte LBA. Development and Validation of Response Criteria in Rheumatoid Arthritis: Steps Towards an International Consensus on Prognostic Markers. *Rheumatology.* 1 de enero de 1996;35(suppl 2):4-7.
 87. Gülfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: Performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskelet Disord.* diciembre de 2009;10(1):1-8.
 88. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clinic Proceedings.* julio de 2017;92(7):1129-43.

89. Davis JM, Knutson KL, Strausbauch MA, Green AB, Crowson CS, Thorneau TM, et al. Immune response profiling in early rheumatoid arthritis: discovery of a novel interaction of treatment response with viral immunity. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R199.
90. Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 1 de marzo de 2012;23:124-8.
91. de Abreu P, Ávila-Pedretti G, Morel Z, Acosta MI, Cabrera-Villalba S, Melgarejo P, et al. Safety and Survival Associated with Biologic Therapies: First Report of the Biobadaguay on the Paraguayan-Uruguayan Registry of Adverse Events with Biologic Therapies. *Reumatol Clin.* 27 de diciembre de 2018;
92. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Diseño de investigaciones clínicas [Internet].* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 377 p. Disponible en: <https://www.academia.edu/24146460/Dise%C3%B1o.de.Investigaciones.Clinicas.Hulley.4a.Ed>
93. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Carmona L, Dixon W, et al. A Comparison of Patient Characteristics and Outcomes in Selected European and U.S. Rheumatoid Arthritis Registries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* agosto de 2010;40(1):2-14.e1.
94. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 1 de marzo de 2002;29(3):86-90.
95. Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz M del C, Robles-San Román M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. *Reumatol Clin.* 1 de julio de 2012;8(4):189-94.
96. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Hetland ML, Merete LH. Gain in quality-adjusted life-years in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of biological therapy: a prospective study in clinical practice. *J Rheumatol.* septiembre de 2013;40(9):1479-86.
97. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal associations between the different domains of rheumatoid arthritis disease activity and the onset of patient-reported depressive symptoms. *Clin Rheumatol.* abril de 2015;34(4):653-63.
98. Sparks JA, Chen C-Y, Jiang X, Askling J, Hiraki LT, Malspeis S, et al. Improved performance of epidemiologic and genetic risk models for rheumatoid arthritis serologic phenotypes using family history. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2015;74(8):1522-9.
99. Tifton DC, Silveira IG da, Louzada-junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Revista brasileira de reumatologia.* 2011;51(2):152-60.
100. Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 1 de marzo de 2011;6:29-32.
101. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de

- Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 1 de septiembre de 2015;11(5):279-94.
102. Marenco de la Fuente JL, Solís Díaz R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clin.* 1 de abril de 2009;5:71-6.
103. Keystone EC, Breedveld FC, Heijde D van der, Vollenhoven RF van, Emery P, Smolen JS, et al. Achieving comprehensive disease control in patients with early and established rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone. *RMD Open* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 29 de noviembre de 2019];3(2). Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/3/2/e000445>
104. Colman IA, Pedretti GÁ, Marsal S. Biomarcadores clínicos de Remisión en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con Anti-TNF α . *Revista Paraguaya de Reumatología.* 29 de julio de 2015;1(1):20-9.
105. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* enero de 2010;62(1):22-32.
106. Alfaro MC. Efectividad de Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide refractarios a Dmards sintéticos o biológicos en el Hospital Calderón Guardia del año 2013 al 2016. En 2017.
107. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis -- results from the DANBIO registry. *J Rheumatol.* enero de 2012;39(1):46-53.
108. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* abril de 2008;47(4):495-9.
109. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Meyer A, et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol.* 1 de abril de 2016;35(4):857-61.
110. Canhão H, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* noviembre de 2012;51(11):2020-6.
111. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol.* enero de 2010;16(1):15-8.
112. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* agosto de 2010;62(8):1128-43.

113. Barnabe C, Homik J, Barr SG, Martin L, Maksymowych WP. The effect of different remission definitions on identification of predictors of both point and sustained remission in rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. *J Rheumatol.* agosto de 2014;41(8):1607-13.

J - Anexos

1 - Ficha de recolección de datos: cuestionario clínico-epidemiológico

**BIOMARCADORES DE RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA
ARTRITIS REUMATOIDE
CUESTIONARIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO**

Nombre / s: _____ Fecha de Nac: _____
 Apellido / s: _____ CIP N°: _____
 Procedencia: _____ Telf: _____

Estado civil: Soltero Casado Sexo: Femenino
 Unión Libre Divorciado Masculino
 Viudo

Diagnóstico: Artritis Reumatoide Fecha: _____

Escolaridad:
 Primaria completa Primaria incompleta Secundaria incompleta
 Secundaria completa Universitaria

Hábitos tóxicos:
 Tabaco: Fumador actual
 Ex fumador
 Nunca
 Alcohol: Sí
 No

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

APP: _____

APF IMID: _____

Factor Rematoide: Anti CCP: Erosiones:

FAMEs previos:
 Metotrexate Leflunomida Hidroxicloroquina
 Azatioprina Sulfazalazina

Glucocorticoides previos

Biológicos previos
 Adalimumab Etanercept Tocilizumab
 Rituximab Otros

2 - Ficha de recolección de datos: seguimiento clínico del paciente

BIOMARCADORES DE RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA ARTRITIS REUMATOIDE

SEGUIMIENTO CLÍNICO - CLINIMETRÍA

Control basal

NAD		NAT		EVAD		VGP		VGM		VSG		PCR	
CDAI								SDAI					
DAS28								DAS28					
VSG								PCR					

Control 12 semanas

NAD		NAT		EVAD		VGP		VGM		VSG		PCR	
CDAI								SDAI					
DAS28								DAS28					
VSG								PCR					

Control 24 semanas

NAD		NAT		EVAD		VGP		VGM		VSG		PCR	
CDAI								SDAI					
DAS28								DAS28					
VSG								PCR					

3 - Hoja de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código:

Fecha:

Consentimiento informado.

Proyecto: "Biomarcadores de respuesta a la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide de origen paraguayo".

Servicio de Reumatología - Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

Yo.....

Declaro que el Dr. me ha informado lo siguiente.

Finalidad del proyecto: estudiar las principales características de los pacientes con artritis reumatoide que reciban tratamiento con algún tipo de agente biológico (Tocilizumab, Adalimumab Humira, Etanercept Embrel, Rituximab), "vacunas para el tratamiento de la artritis reumatoide", e identificar cuáles son los principales factores asociados a mejor respuesta a un determinado tipo de tratamiento.

Esto nos permitirá ampliar nuestros conocimientos sobre el perfil de la enfermedad en Paraguay y los agentes biológicos accesibles, a fin de lograr un tratamiento personalizado más eficaz y un adecuado control de la enfermedad en nuestros pacientes con artritis reumatoide del país y así contribuir con el conocimiento científico de la enfermedad a nivel nacional e internacional en post del beneficio de las personas que lo padecen.

Descripción del proceso:

Se le informará sobre los objetivos del proyecto de la investigación y se responderá a todas la dudas que tenga. Deberá proporcionar los datos de forma totalmente voluntaria. No percibirá ningún tipo de recompensa económica por proporcionados y la información recabada no será utilizada con fines comerciales. No participar del estudio, no implica ninguna consecuencia en su manejo clínico. La duración del estudio consiste en el seguimiento por 3 a 6 meses a cada participante. Se comprometerá acudir a todas las citas programas durante el tiempo de seguimiento (primera visita, a los 3, 6 meses). Sus datos serán resguardados y será manejada de forma confidencial. En todo momento tendrá acceso a sus datos registrados, siempre que solicite.

Declaro haber sido informado sobre los siguientes puntos:

Sobre la finalidad del proyecto de investigación de forma clara. Sobre las ventajas de participar en este proyecto a los fines del conocimiento científico. Sobre la confidencialidad de la información recabada sobre mi persona. El manejo responsable del historial médico y estado de salud. Soy consciente de que puedo acceder a la información recabada en cualquier momento. Sé que tengo derecho a revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de la información en cualquier momento del seguimiento. He comprendido claramente sobre los objetivos del proyecto. Todas mis dudas fueron aclaradas. Se me ha entregado una copia de este consentimiento.

Consiento en participar voluntaria y responsablemente de este proyecto.

Firma:

Aclaración de firma:

CIP N°:

Revoco mi consentimiento de participación en el proyecto:

Firma:

Aclaración de firma:

CIP N°: