



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TITULO**

**SEROPREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE CHAGAS Y  
TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES CON TERAPIA BIOLÓGICA DEL  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL INSTITUTO DE PREVISIÓN  
SOCIAL**

**AUTOR:** Patricia Alexandra Melgarejo Paniagua

**TUTOR:** Gabriela Ávila

**AÑO:** 2019

## **Dedicatoria**

A Dios, mi familia y especialmente a mi pequeña hija.

A mi tutora por su paciencia, enseñanzas y ayuda incondicional.

## **Agradecimientos**

Al comité académico de la Maestría en Enfermedades Autoinmunes de la Universidad Nacional de Asunción por la oportunidad y las enseñanzas recibidas.

Además, a todo el plantel docente, tanto nacionales como extranjeros por sus brillantes clases.

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de varias enfermedades reumáticas inflamatorias se basa en la utilización de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos. El objetivo es conseguir la remisión o baja actividad de la enfermedad por lo que es necesario un control estricto y cercano del paciente para evaluar periódicamente la consecución de los objetivos terapéuticos y la aparición de eventos adversos. Las infecciones pueden aparecer con el uso de las terapias biológicas por lo que es recomendable realizar un despistaje de las mismas antes de su inicio. Actualmente existen escasos datos sobre la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas y de la toxoplasmosis en pacientes en planes de iniciar una terapia biológica.

**Objetivo:** Analizar la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas y de toxoplasmosis al inicio de la terapia biológica de los pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

**Metodología:** Estudio descriptivo, transversal temporalmente retrospectivo de pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas inflamatorias que iniciaron terapia biológica en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS. Se analizaron variables demográficas (i.e. sexo, edad, procedencia, estrato social, nivel de estudio), clínicas (i.e. factor reumatoide, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, actividad de la enfermedad, serología para toxoplasmosis y Chagas).

**Resultados:** Se incluyeron a 228 pacientes con diagnósticos de enfermedades reumáticas inflamatorias. De estos, se observó una mayor frecuencia de pacientes con artritis reumatoide (77,2%), predominó el sexo femenino (74,6%), con una edad media de 46,2 años. La seroprevalencia de Chagas fue de 2,2% y de toxoplasmosis

62,5 %. Ninguna de las variables se asoció en forma significativa con la seroprevalencia de Chagas ni de toxoplasmosis.

**Conclusión:** La seroprevalencia de toxoplasmosis y Chagas fue similar a lo descrito en estudios de la población general de nuestro país y de la zona. Se recomienda el despistaje de estos agentes infecciosos previo al inicio de una terapia biológica para prevenir reactivaciones.

**Palabras clave:** Estudios seroepidemiológicos, Enfermedad de Chagas, Toxoplasmosis, Tratamiento biológico

## ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Objetivos generales y específicos .....	3
2.1.-Objetivo General.....	3
2.2.- Objetivos Específicos .....	3
3.Marco teórico conceptual.....	4
3.1.- Enfermedades reumáticas .....	4
3.1.1. Artritis reumatoide. ....	5
3.1.2. Espondiloartritis.....	8
3.1.3. Colagenopatías.....	11
3.2.- Tratamiento .....	11
3.2.1. Artritis reumatoide. ....	12
3.2.2. Espondiloartritis.....	14
3.2.3. Colagenopatías.....	15
3.3.- Infecciones durante el tratamiento con agentes biológicos .....	16
3.4.- Enfermedad de Chagas .....	17
3.4.1. Definición .....	17
3.4.2. Epidemiología.....	17
3.4.3. Transmisión.....	18
3.4.4. Patogenia .....	19
3.4.5. Manifestaciones clínicas. ....	20
3.4.6. Diagnóstico.....	20
3.4.7. Tratamiento. ....	21
3.4.8. Despistaje previo al tratamiento biológico .....	21
3.5.- Toxoplasmosis.....	23
3.5.1. Definición. ....	23
3.5.2. Epidemiología.....	23
3.5.3. Transmisión.....	24
3.5.4. Patogenia .....	24
3.5.5. Manifestaciones clínicas .....	24
3.5.6. Diagnóstico.....	25
3.5.7. Tratamiento. ....	25
3.5.8. Despistaje previo a la terapia biológica .....	26
4. Diseño metodológico o Materiales y Método .....	28

4.1.-Diseño del estudio .....	28
4.2.-Muestreo .....	28
4.3.-Población .....	28
4.4.-Marco Temporal .....	28
4.5.-Criterios de inclusión .....	28
4.6.-Criterios de exclusión .....	28
4.7.-Reclutamiento de datos.....	29
4.8.-Variables .....	30
4.9. Instrumentos de trabajo .....	30
4.10. Mediciones.....	30
4.11. Tamaño de la muestra .....	32
4.12. Análisis y gestión de los datos .....	33
4.13. Asuntos éticos .....	33
5. Resultados.....	34
6. Discusión .....	42
7. Conclusiones .....	49
8. Citas Bibliográficas .....	50
9. Anexos.....	57

## **Lista de tablas**

**Tabla 1.** Distribución de la población considerando el diagnóstico

**Tabla 2.** Características sociodemográficas de la población analizada

**Tabla 3.** Distribución de la población considerando los departamentos de los cuales proceden

**Tabla 4.** Actividad inflamatoria de la artritis reumatoide determinada por el DAS28

**Tabla 5.** Distribución de la población considerando el tratamiento biológico indicado.

**Tabla 6.** Distribución de la población considerando los diagnósticos y serología para la Enfermedad de Chagas.

**Tabla 7.** Distribución de la población considerando la serología para toxoplasmosis.

## 1. Introducción

El tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias ha sufrido grandes cambios en los últimos años. La terapia biológica (TB) introducida en el año 1998, ha contribuido de forma sustancial a frenar la actividad de la enfermedad evitando así deformidades, discapacidad y generando una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. Las infecciones son eventos adversos que pueden aparecer en los pacientes que utilizan terapia biológica, son bien conocidas la reactivación de tuberculosis latente en el caso de los anti TNF-alfa, debido a que esta citoquina es un mediador importante en la inflamación y la respuesta inmune celular para la formación y mantenimiento del granuloma (1). Sin embargo, existen pocos estudios acerca de la enfermedad de Chagas y toxoplasmosis y su relación con la TB.

La enfermedad de Chagas es una enfermedad causada por un parásito conocido como *Trypanosoma cruzi*. Es considerada una enfermedad endémica en Sudamérica, y se ha demostrado que sin un tratamiento adecuado puede persistir de por vida con un alto riesgo de complicaciones, entre las cuales la cardiomiopatía es la más frecuente (2). La enfermedad tiene 2 fases: una aguda y una crónica. Anteriormente sólo en la etapa aguda de la enfermedad se recomendaba tratamiento, sin embargo, en la actualidad se recomienda también en la etapa crónica de la enfermedad (2).

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria que se presenta alrededor de todo el mundo causada por el *Toxoplasma gondii*, generalmente en pacientes inmunocompetentes pasa desapercibida, sin embargo en pacientes VIH (virus de

inmunodeficiencia humana), trasplantados o bajo tratamiento inmunosupresor puede presentar complicaciones graves e incluso ser mortal(3).

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), las espondiloartropatías, el lupus eritematoso sistémico (LES) y otras, son pacientes inmunosuprimidos debido a una alteración en la inmunidad adquirida. A esto se agrega el uso de agentes modificadores de la enfermedad tanto sintéticos como con biológicos(4), los cuales ejercen su efecto modulando la inmunidad, por lo que estos pacientes están más expuestos a diferentes tipos de infecciones, entre ellas las parasitarias, muchas veces olvidadas en la práctica médica habitual.

La realización del presente estudio ayudará a reforzar la importancia de realizar el despistaje de estas enfermedades infecciosas antes de iniciar una TB y así tomar los recaudos necesarios para prevenir la reactivación de una infección latente.

Al momento de la escritura del presente estudio, no se tiene constancia de la existencia de un estudio de similares características en pacientes de nacionalidad paraguaya, lo que resalta la importancia del presente estudio.

## **2. Objetivos generales y específicos**

### **2.1.-Objetivo General**

- Conocer la seroprevalencia de toxoplasmosis y enfermedad de Chagas en pacientes con enfermedades reumáticas que iniciaron terapia biológica en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS

### **2.2.- Objetivos Específicos**

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes en terapia biológica.
- Describir las características clínicas de la población.
- Identificar tipo de tratamiento biológico utilizado.
- Analizar la seroprevalencia de toxoplasmosis y enfermedad de Chagas.
- Identificar factores asociados a la infección latente por toxoplasmosis y enfermedad de Chagas.

### **3.Marco teórico conceptual**

#### **3.1.- Enfermedades reumáticas**

Las enfermedades reumáticas incluyen un amplio espectro de entidades que se asocian con dolor, limitación de la movilidad articular con diferencias en sus manifestaciones clínicas locales y sistémicas según el tipo de enfermedad de la que se trate (5).

Se caracterizan por su alta prevalencia a nivel mundial, siendo la misma variable para cada una de las enfermedades. Este grupo de enfermedades se asocian a un elevado potencial de ocasionar discapacidad (5). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que las enfermedades reumáticas suponen la primera causa de discapacidad física en el mundo occidental.

La artritis reumatoide y las espondiloartritis constituyen enfermedades inflamatorias crónicas. La artritis reumatoide se caracteriza por afectación simétrica bilateral, con dolor y tumefacción de articulaciones pequeñas principalmente manos y pies, acompañado de rigidez matinal (6).

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades que pueden afectar principalmente el esqueleto axial dando lugar a una sacroileitis y que se manifiesta en forma de dolor lumbar inflamatorio. También puede presentarse con afectación de articulaciones periféricas, más frecuentemente de miembros inferiores y en forma asimétrica (7).

El término de colagenopatías incluye a su vez a un subgrupo de entidades dentro de las cuales se incluyen al lupus eritematoso sistémico, polidermatomiotitis

y la esclerosis sistémica entre otras. Este grupo de patologías se caracteriza por un conjunto característico aunque no patognomónico de manifestaciones clínicas (8).

El tratamiento de las enfermedades reumáticas incluye a medicación cuya acción se enfoca en el sistema inmune del paciente. Estos tratamientos a su vez conllevan un riesgo asociado de infecciones, por lo que previo al inicio de un tratamiento inmunomodulador de alto grado se debe realizar un despistaje de enfermedades infecciosas, para prevenir su reactivación o su aparición durante el tratamiento (9).

### **3.1.1. Artritis reumatoide.**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica y autoinmune que se caracteriza principalmente por una inflamación crónica de la membrana sinovial de las articulaciones (6).

Afecta de forma preferente al género femenino con una relación mujer: varón de 3:1. Se observa en aproximadamente 0,5% de la población mundial adulta (10). Puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque es más frecuente entre los 40 y los 60 años (11).

La AR es una enfermedad de etiología desconocida, en su etiopatogenia intervienen factores genéticos y ambientales (12). Varios estudios postulan que se requiere de un agente ambiental que interactúe en un individuo genéticamente predispuesto para que se desarrolle la enfermedad. Entre los factores ambientales se describen la influencia de ciertos agentes infecciosos (i.e. virus de Epstein-Barr, otros herpesvirus, el parvovirus B19 entre otros) y tóxicos ambientales (i.e. tabaco) (13).

En la patogénesis de la AR intervienen tanto la inmunidad innata como la adaptativa a través de las células inflamatorias (i.e. macrófagos, mastocitos, *natural killers* y neutrófilos) y fibroblastos locales. De forma asociada, en los pacientes con AR existe un aumento de los linfocitos Th1 y Th17, además de las células B autorreactivas(10).

En la fisiopatología de la enfermedad también participan varios autoanticuerpos, siendo los más relevantes el Factor Reumatoide (FR) y los ACPA (*anti-citrullinated protein antibody*). El factor reumatoide es un auto-anticuerpo de tipo Ig M dirigido contra la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G (IgG). Presenta una sensibilidad de un 60 al 90% y una especificidad entre el 80 y el 90% para el diagnóstico de AR(14,15). Los ACPA reconocen una modificación post-transcripcional de arginina a citrulina y presentan una sensibilidad del 70 al 80% con una especificidad mayor que la determinada para el FR (i.e. 90-98%) (15,16).

La AR puede presentar manifestaciones articulares y extra-articulares. En este sentido, su principal manifestación es una poliartritis simétrica que afecta de forma preferente a las pequeñas articulaciones de las manos, produciendo dolor, tumefacción y discapacidad (17). Actualmente las manifestaciones extra-articulares son menos frecuentes gracias al control más temprano de la enfermedad y al uso de tratamientos más eficaces. Clásicamente se mencionan a los nódulos reumatoides, la afectación ocular, hematológica, pulmonar, cardíaca y la amiloidosis en este grupo de manifestaciones (18–20).

El diagnóstico de AR se realiza según criterios basados en la historia clínica, exploración física y la realización de pruebas complementarias. Con el fin de unificar conceptos se diseñaron varios criterios a lo largo del tiempo, actualmente los utilizados son los criterios presentados por la ACR (*American College of*

*Rheumatology*) en asociación con el EULAR (*European League Against Rheumatism*) en el año 2010 (16). La finalidad de estos criterios es la de facilitar el diagnóstico temprano de la AR incluso en etapa preclínica con el fin de influir en la historia natural de la enfermedad, mejorar la respuesta al tratamiento y evitar las deformidades e incapacidad permanente. En el Anexo 1 se presentan los criterios de la ACR/EULAR del año 2010.

El objetivo terapéutico en la AR es el de controlar el proceso inflamatorio para evitar el daño estructural y la consecuente discapacidad. Para el control del componente inflamatorio se dispone de los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o tradicionales (FAME) y biológicos. Entre los FAMEs sintéticos, el metotrexato es considerado de elección para el inicio del tratamiento debido a su comprobada eficacia y seguridad. En los casos de contraindicación para su uso, otros FAMEs sintéticos con indicación para el tratamiento de la AR son la leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina(22,23).

La eficacia de los fármacos utilizados en el tratamiento se puede determinar a través de distintas escalas como: ACR 20, 50 y 70, DAS 28 (*disease activity score 28*), entre otras (24,25). El DAS 28 es una de las escalas más utilizadas en la práctica clínica habitual para medir la actividad de la enfermedad, tiene en cuenta ciertos parámetros como el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, PCR (proteína C reactiva) o VSG (velocidad de sedimentación globular) y la valoración global del paciente. En ésta escala una puntuación menor a 2,6 indica remisión, entre 2,6 -3,2 baja actividad de la enfermedad, 3,2-5,1 actividad moderada y mayor a 5,1 alta actividad de la enfermedad (8).

A pesar de la eficacia demostrada de los FAMEs sintéticos, un importante número de pacientes no responden al tratamiento, favoreciendo de esta forma el

daño estructural y la consecuente discapacidad física con importante limitación para las actividades básicas de la vida diaria. Hasta el año 1998, no existían otras opciones de tratamiento para este grupo de pacientes, pero gracias al importante avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, se han desarrollado las llamadas TB. Estos agentes son sustancias elaboradas por organismos vivos mediante estrictos procesos de laboratorio y están dirigidas generalmente contra dianas específicas de las superficies celulares o frente a moléculas mediadoras de las señales celulares (1).

### **3.1.2. Espondiloartritis.**

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades crónicas inflamatorias que pueden afectar al esqueleto axial y/o periférico. Sus manifestaciones incluyen dolor lumbar inflamatorio, rigidez progresiva del esqueleto axial, también entesitis y dactilitis. Las articulaciones periféricas más frecuentemente afectadas son las caderas, rodillas y pies (7)

Las espondiloartritis pueden acompañarse de manifestaciones extraarticulares como: uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones cardiovasculares y/o pulmonares.

Son más frecuentes en adultos jóvenes principalmente entre los 30-40 años de edad, con un predominio del sexo masculino, relación hombre:mujer de 3:1. La prevalencia descrita de las espondiloartritis a nivel mundial varía entre 0,5-1,9% (26).

Las espondiloartritis (EsP) son un grupo de enfermedades inflamatorias que comparten características clínicas, genéticas e inmunológicas (27). En este grupo de enfermedades se incluye a la artritis psoriásica (APs), la espondiloartritis axial no

radiográfica (EspAax- nr), la Espondilitis anquilosante (EA), las espondiloartritis indiferenciadas, artritis reactiva y la artritis/espondilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (7).

La etiopatogenia no está muy bien establecida, si bien existe un componente genético importante a través del gen HLA-B27 (*human leukocyte antigens*). Otros genes involucrados son el receptor de la interleucina-23, ERAP-1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase-1*), entre otros(28).

El HLA-B27 ejerce un rol importante en la patogénesis de las espondiloartritis a través de la presentación de antígenos a las células T CD8, estimulando a las células *natural killer* e induciendo la producción de proteínas en las células mieloides.

En la patogenia de la enfermedad también ejerce un rol importante la inmunidad innata a través de células autorreactivas, además existe una activación anormal de las vías de osteoproliferación que conduce a formación ósea anormal. Son citoquinas involucradas en la patogénesis de las espondiloartritis el TNF (*tumor necrosis factor*), IL-1alfa y la IL-23/IL-17 que además se constituyen en blancos terapéuticos (28).

El diagnóstico de las espondiloartritis se basa en la historia clínica, examen físico, y la ayuda de métodos auxiliares de diagnóstico como el laboratorio y los estudios de imágenes como radiografías y/o RMN (resonancia magnética nuclear).

Criterios de clasificación para espondiloartritis existen varios entre ellos: los criterios de Nueva York modificados (29), criterios Amor (30), criterios ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*) (31) y los más recientes, los criterios

ASAS (*All Assessment of SpondyloArthritis international Society*) para espondiloartritis axial y periférica que se presentan el Anexo 2 y Anexo 3 (32).

Para valorar la actividad de las espondiloartritis existen varios índices, uno de ellos es el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), donde se evalúa el grado de dolor espinal, articulaciones periféricas, entesis, nivel de fatiga, y la intensidad y la duración de la rigidez matinal (33). En BASDAI una puntuación menor a 4 indica enfermedad inactiva o leve y mayor a 4 enfermedad activa. Otros índices que evalúan la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) y más recientemente el ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)(34)

La artritis psoriásica es un tipo de espondiloartritis asociada a psoriasis. En la patogenia de la misma se encuentran implicados genes como el HLA B-27, HLA B-38 y 39 y los factores ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad son la infección por VIH, obesidad, estrés, entre otros (7).

Existen varios subtipos de artritis psoriásica entre los cuales se encuentran: la artritis con predominio en interfalángicas distales, artritis oligoarticular asimétrica, artritis poliarticular simétrica, predominio de compromiso axial y la artritis mutilante (35).

Para APs existen varios criterios de clasificación y entre ellos el de CASPAR (*CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis*) es uno de los más utilizados. Se presentan en el Anexo 4(36).

Para valorar la actividad de la artritis psoriásica y la respuesta al tratamiento existen varias escalas: criterios de respuesta ACR, DAS 28, DAS 44, PsARC

(*Psoriatic arthritis response criteria*) para el compromiso espinal, los criterios ASAS, y para la piel, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) entre otros (37).

Las complicaciones en la EA de larga data pueden ser la osteopenia (38), fracturas en el esqueleto axial, enfermedad renal por amiloidosis(39) y manifestaciones neurológicas como lesión de médula espinal, subluxación atlantoaxoidea y síndrome de cauda equina (40), de ahí la importancia de establecer un diagnóstico y tratamiento tempranos.

### **3.1.3. Colagenopatías.**

Las colagenopatías incluyen un amplio grupo de enfermedades inflamatorias que puede presentar afectación de varios órganos. En este grupo se encuentran el Lupus Eritematoso Sistémico, la Esclerosis Sistémica, la polidermatomiositis entre otros.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología incierta, más frecuente en mujeres en edad fértil y que puede afectar múltiples órganos como piel, articulaciones, riñones y sistema nervioso (41).

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune, más frecuente en el sexo femenino y que se caracteriza por depósito excesivo de tejido conectivo en piel y órganos internos además de compromiso vascular (42).

La polidermatomiositis es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por debilidad muscular proximal, acompañado de rash cutáneo y en ocasiones afectación de órganos internos (43).

## **3.2.- Tratamiento**

### 3.2.1. Artritis reumatoide.

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión o baja actividad de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible.

En la artritis reumatoide el FAME de elección para inicio de tratamiento es el metotrexato y en caso de contraindicación, leflunomida o sulfasalazina. En cuanto al uso de corticoides en la AR se deben utilizar por periodos cortos, generalmente al inicio del tratamiento e idealmente por un tiempo menor a 6 meses y también se pueden utilizar como puente cuando se requiera de cambio de FAMEs (44).

En el caso de que no haya respuesta a metotrexato o si la misma es insuficiente, se pueden utilizar terapias combinadas, como la triple terapia (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina). Y en el caso de falla a la combinación se recomienda la utilización de FAME biológico o inhibidores de JAK (*janus kinase*) como el tofacitinib o baricitinib (45).

La eficacia de los diferentes biológicos y pequeñas moléculas es similar por lo cual el médico debe optar por alguno de ellos luego del estudio y análisis detallado del perfil del paciente (45).

Cuando existen factores de mal pronóstico y ante la falta de respuesta a FAMEs se sugiere el empleo precoz de la combinación FAME sintético y biológico. Son algunos de estos factores de mal pronóstico: la persistencia de actividad moderada a alta, reactantes de fase aguda elevados, gran número de articulaciones tumefactas, FR y ACPA a títulos elevados, presencia de erosiones tempranas, falla a uno o más FAMEs (44).

En cuanto a las TB, según su acción, se clasifican en agentes con acción anti-TNF alfa (i.e. infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol), anti CD-20 (i.e. rituximab), anti-IL6 (i.e. tocilizumab) y anti CTLA4 (i.e. abatacept) (1). En el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS se dispone de cuatro agentes biológicos (i.e. adalimumab, etanercept, tocilizumab y rituximab), constituyéndose así en el centro de referencia en el uso de estos agentes en el Paraguay. A continuación, solo se describirán brevemente los agentes biológicos disponibles en el IPS.

Los fármacos anti-TNF alfa, comparten un mismo mecanismo de acción, el bloqueo de la unión del TNF alfa a su receptor celular. Al momento de la escritura del presente estudio, no existe evidencia robusta que sugiera que un anti-TNF alfa presente una mayor eficacia en relación a otro (1,22).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con acción anti-CD20. Ejerce su acción ocasionando una depleción de las células B mediante lisis celular. Fue aprobado inicialmente para el tratamiento del linfoma, y posteriormente para el tratamiento de la AR(19).

El tocilizumab es un anticuerpo humanizado que actúa inhibiendo al receptor de la interleucina 6 (IL-6), dicha citocina cumple un papel importante en la inflamación(1). Tiene una eficacia similar cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Una alternativa más reciente al uso de las terapias biológicas, son las pequeñas moléculas sintéticas como el tofacitinib o baricitinib que se pueden utilizar en caso de fallo a FAMES (44). Estas moléculas son inhibidores de JAK, proteínas

de membrana e intracelulares involucradas en diversas cascadas proinflamatorias (17).

### **3.2.2. Espondiloartritis.**

En este grupo de patologías, para el compromiso axial se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) al menos 2 distintos y por un período mínimo de 4 semanas, asociado a actividad física tipo aeróbica idealmente en forma supervisada (7).

Si no hay respuesta adecuada, se recomienda la utilización de agentes anti-TNF alfa y en caso de fallo a determinado anti-TNF alfa se recomienda el cambio por otro anti-TNF o por un anti IL-17A(7).

Existe evidencia de que en los pacientes con una espondiloartritis axial no son eficaces los corticoides, ni los FAMES (46), aunque la sulfasalazina se puede utilizar si existe compromiso periférico asociado (20). Por otro lado, para el tratamiento de las entesitis o artritis periférica se pueden utilizar inyecciones locales de corticoides (27).

Los fármacos anti-TNF alfa son eficaces en la mejoría de los síntomas y signos de las espondiloartropatías y son capaces de detener la progresión del daño estructural óseo en un porcentaje de los pacientes. Entre los anti-TNF alfa con indicación por ficha técnica para las espondiloartritis se encuentran el infliximab ( anticuerpo monoclonal quimérico), el etanercept (proteína de fusión recombinante de receptor TNF-alfa), adalimumab y golimumab (anticuerpos monoclonales humanos) y el certolizumab (anticuerpo pegilado sin fracción fc) (33).

Para la espAax-nr se encuentran aprobados el adalimumab y el certolizumab. Para la artritis psoriásica se pueden utilizar cualquiera de los anti-TNF alfa y cuando

existe enfermedad inflamatoria intestinal asociada, se pueden utilizar infliximab o adalimumab. En el caso de uveítis anterior asociada a espondiloartropatías también se prefieren el adalimumab o infliximab (33).

En la artritis psoriásica se recomienda el tratamiento con FAMES convencionales como metotrexato, leflunomida o sulfasalazina y biológicos del tipo anti TNF o apremilast en el caso de compromiso axial, entesitis o dactilitis refractarios a AINES (7). El apremilast es una pequeña molécula que se administra por vía oral, que inhibe a la fosfodiesterasa 4 relacionada a múltiples mediadores proinflamatorios y citoquinas(47).

En la artritis psoriásica 40% de los pacientes tratados con anti TNF no alcanzan la respuesta ACR 20 por lo que se desarrollaron otras terapias biológicas como el ustekinumab, anticuerpo monoclonal que inhibe la unión al receptor de la IL 12 y 23, ambas citoquinas se encuentran sobre expresadas en la psoriasis y la IL 23 además estimula la proliferación de los linfocitos Th17, participantes en la patogenia de la APs (47).

### **3.2.3. Colagenopatías.**

El tratamiento de las colagenopatias varía según el tipo de afectación, y de la entidad de la que se trate. En este sentido, existen guías y recomendaciones para el tratamiento de estas enfermedades. En estas, el uso de las terapias biológicas en general se reserva para el caso de pacientes con una actividad inflamatoria elevada y con mala respuesta al tratamiento con agentes inmunomoduladores clásicos y en algunos casos como el del LES con afectación renal su utilización es *off label*.

### **3.3.- Infecciones durante el tratamiento con agentes biológicos**

En los pacientes con TB las infecciones son motivo de preocupación. Se ha descrito un mayor riesgo de infección en los pacientes con terapias biológicas con un riesgo relativo de infecciones de 1,2-2,8 mayor en comparación a los pacientes que se encuentran en tratamiento con FAME sintético. De forma asociada se ha objetivado que la incidencia de infecciones es mayor durante los primeros meses de exposición a la TB (48).

El paciente con AR y otras enfermedades reumatológicas de por sí tiene un mayor riesgo de infecciones, por una disfunción en el sistema inmune y existen además otros factores que acentúan el riesgo de infección, como la edad, leucopenia, compromiso extra-articular, comorbilidades, dosis elevadas de corticoides y el tabaquismo (4).

Las infecciones más frecuentes observadas en pacientes con TB son las de origen bacteriano o viral y los órganos más afectados son el aparato respiratorio, piel y partes blandas y el aparato urinario (48).

El uso de las TB ha sido motivo de control constante por el temor al desarrollo de eventos adversos. Con el objetivo de realizar un control de los eventos adversos relacionados con su uso se han establecido diferentes registros de pacientes en tratamiento con estos agentes (i.e. BIOBADASER en España, BIOBADAMEX en México, RABBIT en Alemania, BIOBADAGUAY en Paraguay y Uruguay y BIOBADASAR en Argentina entre otros). El seguimiento y registro de los pacientes con TB proporciona información de la vida real de suma importancia para el manejo de las enfermedades reumáticas(21). En este sentido los estudios

basados en práctica clínica habitual brindan importante información sobre los eventos adversos a largo plazo que no hayan aparecido en los ensayos clínicos.

Nuestro país al ser un país en vías de desarrollo es endémico para varias enfermedades infecciosas como el Chagas, que se relaciona con la pobreza y tipo de vivienda, también la toxoplasmosis presenta una alta frecuencia en la población por las condiciones socioeconómicas precarias que existen en gran parte del país.

Por ello se considera importante que el médico que indica una TB realice el despistaje de estas enfermedades para así detectar casos tratables y que no generen un problema mayor al iniciar la inmunosupresión.

### **3.4.- Enfermedad de Chagas**

#### **3.4.1. Definición.**

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por un protozooario hemoflagelado denominado *Trypanosoma cruzi*.

#### **3.4.2. Epidemiología.**

Esta enfermedad es endémica en Sudamérica afectando a 7-8 millones de personas, y de estas, se considera que el 30% de los pacientes desarrollará la forma crónica de la enfermedad(50). Argentina tiene una prevalencia de 3 % para enfermedad de Chagas, siendo el país con mayor cantidad de personas infectadas en todo el mundo. (54).

En Paraguay se estima que existen aproximadamente 150.000 personas infectadas con Chagas. El principal vector es el *Triatoma infestans* conocido en el país como “vinchuca”. Gracias a los programas de lucha anti vectorial se ha logrado

disminuir la prevalencia de infestación a 0,1-1,5% en la región oriental del país (51). A nivel nacional los bancos de sangre registran una prevalencia de la enfermedad de Chagas del 3,2-2,85% (51) en comparación con otros países sudamericanos como Chile donde registran una prevalencia de 0.4-0.7 % (52) y Brasil 0,61% (11).

Según los datos epidemiológicos del Paraguay en el año 2012, la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en embarazadas de la región oriental fue de 5%, y la seroprevalencia en la población general del departamento de Boquerón llegaba al 14%(53).

### **3.4.3. Transmisión.**

Estudios previos han objetivado que las formas de transmisión observadas para la Enfermedad de Chagas son la vectorial, congénita, oral por alimentos o bebidas contaminadas con heces del vector, por transfusiones de sangre y trasplante de órganos (55).

A nivel de las Américas, la transmisión por vías distintas a la congénita ha disminuido, por lo que la OPS (Organización Panamericana de la Salud) insiste en el programa ETMI-plus (Eliminación de la Transmisión Materno Infantil de las enfermedades Infecciosas). Este programa promueve la detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres en edad fértil y propone lo siguiente, en el caso de detección de la enfermedad de Chagas durante el embarazo, se sugiere el seguimiento durante el mismo y el tratamiento después del parto. En el caso del recién nacido de madre con Chagas se recomienda la realización de pruebas serológicas a partir de los 8 meses o examen parasitológico antes de los 8 meses

para así iniciar un tratamiento oportuno antes del año de vida y hasta la negativización de las pruebas (56).

En Paraguay, actualmente la vía trans-placentaria es considerada como la vía principal de transmisión. Esto fue determinado debido a que la vía vectorial fue erradicada en el año 2008 de la Región oriental del País, y del Chaco en el año 2016. Este gran logro fue obtenido gracias a los trabajos del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA) (53).

#### **3.4.4. Patogenia.**

Cuando se transmite al hombre el parásito invade el torrente sanguíneo y linfático en forma de tripomastigotes y luego se aloja en forma de pseudoquistes de amastigotes en el corazón, músculos, tubo digestivo y sistema celular fagocítico. Se ha descrito que su periodo de incubación varía de 3 a 112 días (57).

El *Trypanosoma cruzi* genera en el organismo una reacción inflamatoria mediada por células (i.e. T CD4 y CD8) e interleucinas (IL4 e IL2), a través de la cual se produce daño y fibrosis en los tejidos como el plexo mioentérico esofágico, colónico y sistema de conducción miocárdico. Se considera que este daño sería reversible con un tratamiento antiparasitario específico y oportuno (58). El TNF también desempeña un rol importante en la respuesta del organismo ante la infección aguda por el *T. cruzi* (59).

Se postula que en este proceso inflamatorio generado por el *T. cruzi* existe una base autoinmune ya que el parásito generaría auto-anticuerpos en el huésped perpetuando el daño tisular (60) y que la forma crónica de la enfermedad se

produciría por un déficit del sistema inmune en eliminar el parásito y por una falla en evitar su replicación (60).

#### **3.4.5. Manifestaciones clínicas.**

Se han descrito diferentes fases durante esta infección. De esta forma se ha objetivado que la infección aguda puede ser asintomática u oligosintomática, luego sobreviene una fase crónica con o sin patología demostrable y que se da en un promedio de 30 años posterior a la primoinfección (59,61).

La fase aguda en caso de ser sintomática puede presentarse con fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, signo de Romaña y parasitemia (57).

Se ha descrito que el 30% de los pacientes infectados desarrollaran la fase crónica de la enfermedad, con afectación cardiaca leve grado II NYHA (*New York Heart Association*). Los grados III y IV son menos frecuentes pero conllevan un peor pronóstico. En este sentido, se ha objetivado previamente que el desarrollo de una miocardiopatía Chagásica presenta un peor pronóstico clínico que otras miocardiopatías. A esto se agrega la falta de un tratamiento efectivo para este tipo de afectación cardiaca, ensombreciendo aún más el pronóstico de los pacientes afectados (61).

Además del corazón, el intestino también puede ser afectado por esta enfermedad, y se ha descrito su afectación en aproximadamente 10% de los pacientes infectados. Además, se ha objetivado afectación muscular esquelética, cutánea y de la vejiga en algunos pacientes(60).

#### **3.4.6. Diagnóstico.**

Existen diferentes técnicas descritas para el diagnóstico de esta entidad. Los estudios laboratoriales serológicos utilizados para detectar la enfermedad de Chagas son el test de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), IFI (inmunofluorescencia indirecta), IHA(hemaglutinación indirecta) y TESA-cruzi (*Western blotting method*) (62).

Los métodos para observación directa del parásito incluyen examen en fresco de sangre al microscopio óptico, frotis de sangre periférica con tinción Giemsa, gota gruesa, hemocultivo y xenodiagnóstico (2). Otras técnicas directas incluyen PCR (*polymerase chain reaction*) y Strout (concentración de parásitos mediante centrifugación).

#### **3.4.7. Tratamiento.**

El tratamiento de la enfermedad de Chagas se basa en el uso de agentes dirigidos con el agente acusante. Entre estos se incluyen el nifurtimox y benznidazol. Generalmente se prefiere como primera línea el benznidazol por su menor frecuencia de efectos adversos. La alternativa es el uso de nifurtimox(2).

El benznidazol se administra por vía oral durante 60 días. Los efectos adversos más frecuentes son: dermatitis alérgica, parestesias, neuropatía periférica, molestias gastrointestinales, entre otros (57).

El nifurtimox se administra por vía oral por 90 días. Los efectos adversos más frecuentemente observados incluyen: molestias gastrointestinales, cefalea, vértigo, cambios de humor y del sueño, mialgias entre otros (2).

#### **3.4.8. Despistaje previo al tratamiento biológico.**

Antes de iniciar una TB se recomienda realizar el análisis para Chagas por IFI, ELISA o IHA, si uno de ellos fuera positivo se recomienda confirmar con otro de

los métodos e iniciar tratamiento con benznidazol, además de valorar compromiso de órganos como corazón, colon, esófago.

La Sociedad Argentina de Infectología, entre sus recomendaciones para el manejo de pacientes inmunocomprometidos con Chagas sugiere seguimiento semanal durante los primeros 60 días, quincenal del día 61 al sexto mes, y luego mensual hasta el año con técnicas de diagnóstico directas (Strout o PCR) (54). Otros autores recomiendan el tamizaje de Chagas incluso antes del inicio de FAMES y/o ciclofosfamida (63). El seguimiento para detectar parasitemia es importante ya que la presencia de la misma puede preceder a la aparición de manifestaciones clínicas (68).

Es importante el estudio de la serología para enfermedad de Chagas por el infrecuente pero no imposible riesgo de reactivación durante el uso de TB, en pacientes con VIH también existe un riesgo de reactivación que llega al 20% y que se puede manifestar en forma de síndrome febril con meningoencefalitis, fatiga, anorexia, diarrea, miocarditis, nódulos subcutáneos o chagomas e incluso muerte (52). La reactivación se puede ver también en pacientes trasplantados, en tratamiento corticoesteroide y pacientes oncohematológicos(64).

La afectación neurológica en los casos de reactivación puede ser en forma masas cerebrales o meningoencefalitis difusa, y clínicamente pueden presentarse con cefalea, cambios de comportamiento, convulsiones, temblores o focalización. Cuando existen masas cerebrales como diagnóstico diferencial debe incluirse a la toxoplasmosis (65).

En los casos de reactivación se deben realizar los test de observación directa del parásito en sangre o LCR que en muchos casos se deben realizarse más de una vez para llegar al diagnóstico, también se puede utilizar la PCR (66).

Existe una carencia de guías que establezcan el manejo de pacientes con Chagas y terapia biológica y además no todas las guías que establecen recomendaciones previas al inicio de la TB incluyen la búsqueda de Chagas, que en países endémicos como el nuestro debe ser mandatorio (67).

### **3.5.- Toxoplasmosis**

#### **3.5.1. Definición.**

La toxoplasmosis es una infección parasitaria producida por el *Toxoplasma gondii* causante de complicaciones cerebrales y oculares en individuos inmunocomprometidos. Es un parásito intracelular obligado que puede permanecer latente en múltiples tejidos como el SNC (69).

#### **3.5.2. Epidemiología.**

Se considera que el 30% de la población mundial posee infección latente por toxoplasmosis en forma de quistes cerebrales, pero estos solo generarían síntomas cuando se presenta una inmunodepresión (70). En estas situaciones los quistes se reactivan y se objetiva una replicación de los taquizoitos del parásito (71).

La seroprevalencia de toxoplasmosis en países desarrollados es de aproximadamente 30% y en países en vías de desarrollo 60%(72).La seroprevalencia en Paraguay varía entre 23-94,3% (73), en comparación con otros países de la zona como Brasil 49,2%(74) y Argentina 18,33-51,75% (75).

Según diversas publicaciones consultadas la seroprevalencia de toxoplasmosis se ve influenciada por factores como nivel cultural, edad, sexo, condiciones y saneamiento de vivienda, hábitos dietéticos, manejo de las mascotas, y ciertas profesiones como granjeros y amas de casa (69,72).

### **3.5.3. Transmisión.**

Los felinos son los huéspedes definitivos, el hombre adquiere la infección a través de la ingestión de alimentos y agua contaminados con heces de gatos o a través de consumo de carne que contiene quistes de *Toxoplasma gondii* (76). Otras vías de transmisión descritas son la transfusional, el trasplante de órganos, y de la madre al feto (70).

### **3.5.4. Patogenia.**

Los taquizoitos pueden infectar casi todas las células nucleadas, donde residen y se multiplican dentro de vacuolas. Durante la primoinfección o reactivación de infección latente estos taquizoitos se dividen con rapidez. Si la respuesta inmunitaria frente al parásito es eficaz estos taquizoitos permanecen quiescentes en forma de bradizoitos. Citoquinas como el interferón gamma, TNF-alfa y la IL-12 ejercen un papel en la defensa del huésped contra la toxoplasmosis y las mismas se encuentran inhibidas con el uso de TB como el rituximab y el adalimumab(77).

### **3.5.5. Manifestaciones clínicas.**

La primoinfección por toxoplasmosis en individuos inmunocompetentes pasa desapercibida en la mayoría de los casos, sólo en un pequeño porcentaje de pacientes la misma puede manifestarse en forma de adenopatías principalmente cervicales (3).

La toxoplasmosis ocular generalmente se manifiesta en forma de corioretinitis y puede aparecer en el contexto de una primoinfección o una reactivación de infección latente (3).

En los casos de pacientes inmunosuprimidos, como pacientes VIH o trasplantados, la reactivación de una infección latente es más frecuente que la primoinfección y se puede presentar con cefalea, desorientación, convulsiones, déficits motores, entre otros signos neurológicos (78). En este grupo de pacientes la reactivación en el peor de los escenarios, se puede presentar como neumonía, shock y fallo multiorgánico (3). El médico debe educar a los pacientes sobre los signos de alarma que los lleven a consultar en caso de sospecha de reactivación de infección latente.

### **3.5.6. Diagnóstico.**

Para poner de manifiesto la infección por toxoplasmosis se cuenta con métodos directos (PCR) e indirectos (serológicos) (69).

La PCR se puede utilizar para detección del ADN (ácido desoxirribonucleico) del parásito en sangre, humor acuoso, líquido cefalorraquídeo o tejidos. (9).

La serología para toxoplasmosis se realiza por ELISA, IFI entre otros métodos. La Ig M para toxoplasmosis pueden permanecer elevada meses hasta años después de la infección aguda por lo que por sí sola no hace el diagnóstico de infección aguda, también se requiere de la Ig G y el test de avidéz de Ig G, en el cual, un índice bajo de avidéz sugiere una infección aguda y un índice alto una infección crónica.(71). Los autoanticuerpos como el factor reumatoide pueden interferir con los análisis de Ig M para toxoplasmosis dando un falso positivo, dato a ser considerado en pacientes con enfermedades reumáticas.

### **3.5.7. Tratamiento.**

La primoinfección en pacientes inmunocompetentes generalmente no requiere tratamiento.

En los casos de reactivación de toxoplasmosis durante un tratamiento inmunosupresor como lo es la terapia biológica, se sugiere en general discontinuar la misma e iniciar sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico por 4-6 semanas, aún después de la resolución de los signos y síntomas, aunque no existen guías muy bien establecidas (79). En el caso de alergia a las sulfonamidas se utilizan en su reemplazo atovacuona o clindamicina (9).

### **3.5.8. Despistaje previo a la terapia biológica**

Aunque existen pocos estudios de toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos en planes de iniciar una terapia biológica, se recomienda que antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor se realicen las pruebas serológicas para toxoplasmosis. Debido a que no existen estudios sobre el uso de profilaxis para toxoplasmosis en pacientes inmunosuprimidos no VIH ni trasplantados(76) se debe educar a los pacientes a cerca de evitar el consumo de carnes y vegetales crudos que pudieran estar contaminados, también evitar o utilizar guantes al limpiar excretas de gatos o tareas de jardinería (9,80). Alertar sobre el consumo de ciertos productos como leche de cabra no pasteurizada, carne de vaca o cordero mal cocida, ostras, almejas, mejillones, y carne seca, ahumada o curada que también se asocian a mayor riesgo de adquirir toxoplasmosis (81).

Se ha descrito que el tratamiento con agentes biológicos como los anti-TNF alfa se asocian a un mayor riesgo de reactivación de toxoplasmosis, con una mayor frecuencia de reactivación en el sistema nervioso central y en menor frecuencia a nivel ocular (82).

Los casos de infección por toxoplasmosis, tanto primoinfección como reactivación, en pacientes con TB no son muy frecuentes en la literatura y se limitan

a reportes de casos con el uso de etanercept, e infliximab y que se manifestaron como corioretinitis (83,84). Otro autores describieron un caso de infección aguda por toxoplasmosis durante tratamiento con rituximab(71).

En los pacientes inmunocomprometidos que reciben TB como el rituximab siendo este depresor de linfocitos B, los análisis de anticuerpos para toxoplasmosis pueden no ser fidedignos lo que hace aún más difícil en ocasiones el diagnóstico, requiriendo de la biopsia que no siempre es sensible y/o PCR que tiene la limitación de que no siempre puede diferenciar infección activa o latente (3,78)

Es importante la detección temprana y oportuna de la toxoplasmosis por las secuelas que esta puede dejar en la visión del paciente en el caso de la presentación ocular, y la cerebral ya que el tratamiento oportuno disminuye el daño inflamatorio, limita la destrucción del tejido y disminuye las posibilidades de diseminación (70).

La reactivación de toxoplasmosis es una posibilidad en los pacientes en tratamiento con anti-TNF como el infliximab, que de acuerdo a datos post marketing hasta el 2005 de un total de 634.000 pacientes en tratamiento con dicho fármaco, se reportaron 7 casos de toxoplasmosis (85), en nuestra base de datos BIOBADAGUAY que incluye a Paraguay y Uruguay, no se reportaron hasta la fecha casos de toxoplasmosis en pacientes en tratamiento con biológicos.

En la literatura existen escasos datos de seroprevalencia de Toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento inmunosupresor sintéticos o biológicos, tampoco existen guías sobre el uso de profilaxis en estos pacientes con serología positiva o de tratamiento en el caso de reactivación. Esto a diferencia de otros grupos de pacientes inmunocomprometidos como los pacientes con VIH donde si hay pautas específicas de profilaxis y tratamiento.

## **4. Diseño metodológico o Materiales y Método**

### **4.1.-Diseño del estudio**

Estudio observacional descriptivo de corte transverso temporalmente retrospectivo.

### **4.2.-Muestreo**

No probabilístico a criterio

### **4.3.-Población**

-Población enfocada: Pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, mayores de 18 años en terapia biológica.

-Población accesible: Pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, mayores de 18 años en terapia biológica seguidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS).

### **4.4.-Marco Temporal**

El estudio se llevó a cabo de enero a octubre del 2019.

### **4.5.-Criterios de inclusión**

-Pacientes con edad igual o mayor a 18 años de ambos sexos

-Pacientes con enfermedades reumáticas en planes de iniciar terapia biológica en el servicio de reumatología del IPS.

### **4.6.-Criterios de exclusión**

-Pacientes de reumatología pediátrica.

#### **4.7.-Reclutamiento de datos**

Se incluyeron pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, mayores de 18 años en planes de terapia biológica seguidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS).

Se incluyeron a pacientes que iniciaron terapia biológica en el periodo comprendido entre enero 2005 a agosto de 2019. El trabajo se llevó a cabo en el Servicio de Reumatología previa autorización del jefe de Servicio y con el consentimiento de los médicos reumatólogos del plantel que contaban con pacientes en TB. Los datos fueron extraídos de las fichas clínicas de los pacientes y también se revisó la base de datos BIOBADAGUAY (Registro Uruguayo-Paraguayo de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) para datos complementarios (86).

#### **4.8.-Variables**

Las variables extraídas fueron

- Edad
- Género
- Procedencia
- Estrato social
- Años de estudio
- Diagnóstico
- Duración de la enfermedad
- Actividad de la enfermedad al inicio de la terapia biológica
- Presencia o ausencia de FR
- Presencia o ausencia de ACPA
- Presencia o ausencia de HLA-B27
- Tipo de terapia biológica
- Serología para Chagas
- Serología para Toxoplasmosis

#### **4.9. Instrumentos de trabajo**

Los datos necesarios fueron recogidos a través de un cuestionario con las variables del estudio y completado mediante la revisión de las historias clínicas de cada paciente seguido en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS, e incluidos en el presente estudio.

#### **4.10. Mediciones**

-Edad: variable numérica discreta racional, tiempo que ha vivido una persona, expresada en años hasta el inicio de la terapia biológica.

-Sexo: variable nominal, dicotómica, condición orgánica, masculino o femenino

-Procedencia: variable nominal, politómica, lugar donde residía el paciente al momento de iniciar la terapia biológica. Comprende los departamentos de la República del Paraguay.

-Estrato social: ordinal, según el cuestionario GRAFFAR utilizado para la clasificación socioeconómica de una persona, comprende estrato alto, medio alto, medio, medio bajo, bajo

- Nivel de estudios: variable numérica, definida en años. Se realizó el cálculo de los años de estudio desde primaria hasta el último año cursado de forma total.

-Diagnóstico: variable nominal, politómica, definido como artritis reumatoide, espondiloartritis y colagenopatías.

-Duración de la enfermedad: numérica discreta racional expresada en años, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia biológica,

- Actividad de la enfermedad al inicio de la terapia biológica: variable ordinal, según los índices de actividad de cada enfermedad:

DAS 28 (Disease activity score 28): escala utilizada para valorar actividad en la artritis reumatoide. Donde un puntaje menor a 2,6 indica remisión. 2,6 -3,2 indica baja actividad de la enfermedad. 3,2-5,1 actividad moderada y mayor a 5,1 alta actividad (8) .

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), escala para valorar actividad de las espondiloartritis. Donde un puntaje mayor a 4 indica enfermedad activa (9)

-Factor reumatoide. variable nominal dicotómica, conjunto de autoanticuerpos que se dirigen contra la fracción Fc de las gammaglobulinas IgG, se definió como positivo o negativo según el rango de referencia del laboratorio utilizado.

- Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA): variable nominal dicotómica, autoanticuerpos en el suero de pacientes con AR dirigidos contra autoantígenos citrulinados se definió como positivo o negativo según el rango de referencia del laboratorio utilizado.

-Presencia o ausencia de HLA-B27: variable nominal dicotómica, se definió como positivo o negativo según la referencia del laboratorio.

-Tipo de terapia biológica: variable nominal politómica, determinada por el tipo de terapia biológica solicitada, comprende a adalimumab, etanercept, tocilizumab y rituximab.

-Serología para Chagas: variable nominal dicotómica, se utilizó la Ig G y se definió como positivo o negativo según la referencia del laboratorio

-Serología para Toxoplasmosis: variable nominal dicotómica, se utilizó la Ig M/ Ig G y se definió como positivo o negativo según la referencia del laboratorio.

#### **4.11. Tamaño de la muestra**

Dado que se trata de un estudio observacional descriptivo, no se realizó cálculo de la muestra, sino que se incluyeron todos los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias que iniciaron terapia biológica en el Servicio de Reumatología del IPS en el periodo comprendido entre enero 2005 a agosto 2019 y que cumplieran todos los criterios de inclusión.

#### **4.12. Análisis y gestión de los datos**

Las variables analizadas en el presente estudio fueron recopiladas por una sola persona en un cuestionario y almacenadas en planilla electrónica Excel. Posteriormente fueron analizadas con el software R versión 3.4.2 (87).

Se realizó un informe descriptivo de todas las variables analizadas. Las variables cuantitativas se presentaron como medias con sus correspondientes desviaciones estándar y las cualitativas como frecuencias y porcentajes respectivos.

Para analizar posibles asociaciones de las variables con el riesgo para toxoplasmosis y Chagas fue utilizada la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según corresponda. Se consideró significativo a un valor de p menor a 0,05.

#### **4.13. Asuntos éticos**

El estudio fue desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de Ética del IPS y del Hospital de Clínicas.

Se asignó un código de identificación a cada uno de los pacientes y se mantuvo la confidencialidad de los datos. La naturaleza del estudio fue únicamente observacional y no implicó riesgos para los pacientes participantes ya que no se realizaron pruebas invasivas ni se modificaron tratamientos.

## 5. Resultados

En el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social en el periodo comprendido entre enero 2005 - agosto 2019 se iniciaron aproximadamente 520 tratamientos biológicos. De estos, 292 expedientes fueron excluidos del presente estudio por no contar con toda la información mínima requerida.

Se incluyeron en el estudio a 228 pacientes con patologías reumáticas que requirieron el inicio de una terapia biológica. La distribución de los pacientes considerando el diagnóstico se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1.

### *Distribución de la población considerando el diagnóstico*

Diagnóstico	n (%)
Artritis reumatoide	176 (77,2)
Espondiloartritis	43 (18,9)
Colagenopatías	9 (3,9)

n:número

En el grupo de pacientes con diagnóstico de espondiloartritis, se objetivo que 38 (88,4%) correspondían a espondilitis anquilosante, 3 (6,9%) a artritis psoriásica y 2 (4,6%) asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes incluidos en el grupo de las colagenopatías, 5 (55,5%) presentaron diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 2 (22,2%) esclerosis sistémica, 1 (11,1%) síndrome de Sjogren, y 1(11,1%) polidermatomiositis.

Las características sociodemográficas de la población se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 2.

*Características sociodemográficas de la población analizada*

<b>VARIABLES</b>	<b>Total (n 228)</b>	<b>AR (n 176)</b>	<b>EsP (n 43)</b>	<b>Colagenopatías (n 9)</b>
Edad <sup>a</sup>	46,24 (13,6)	47,2 (12,3)	43,7 (15,5)	40,3 (13,3)
Sexo femenino, n (%)	170 (74,6)	148 (84)	15 (34,8)	7 (77)
Duración de la enfermedad <sup>a</sup>	8,0 (7,6)	9,2 (8,1)	3,8 (3,2)	5,1 (4,2)
Nivel de estudio <sup>a</sup>	13,9 (4,2)	13,9 (4,2)	14,4 (3,3)	ND

AR: artritis reumatoide, EsP: espondiloartropatías, ND: Datos no disponibles.

<sup>a</sup>: corresponde al valor de la variable en años

Nota: Los valores presentados representan la media con su correspondiente desviación estándar a menos que se indique lo contrario

Al comparar las diferencias en las características sociodemográficas entre los tres grupos de pacientes, se observó una diferencia significativa en el género ( $p=0,001$ ) y la duración de la enfermedad ( $p=0,001$ ) utilizando el test exacto de Fisher y ANOVA respectivamente.

Se obtuvo información sobre el estrato social de 180 pacientes. De estos, 35 (15,4%) correspondían a un estrato social medio, mientras que 31 (13,6%), 8 (3,5%) y 6 (2,6%) a los estratos social medio alto, medio bajo y alto respectivamente.

En la siguiente tabla se presenta la distribución de la población considerando el departamento de la República del Paraguay del cual procedían.

Tabla 3

*Distribución de la población considerando los departamentos de los cuales procedían los pacientes.*

<b>Departamento</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>AR n (%)</b>	<b>EsP n(%)</b>	<b>Colagenopatías n(%)</b>
Alto Paraná	4 (1,8)	4 (1,8)	0	0
Amambay	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0
Caaguazú	7 (3,1)	6 (2,8)	1 (0,5)	0
Caazapá	4 (1,8)	3 (1,4)	1 (0,5)	0
Canindeyú	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0
Capital	73 (32)	54 (25,4)	17 (7,9)	2 (0,9)
Central	84 (36,8)	64 (30,0)	15 (7,04)	5 (2,3)
Concepción	4 (1,8)	3 (1,4)	1 (0,5)	0
Cordillera	9 (3,9)	6 (2,8)	2 (0,9)	1 (0,5)
Guairá	6 (2,6)	5 (2,3)	1 (0,5)	0
Itapúa	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0
Misiones	3 (1,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Ñeembucú	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Paraguarí	7 (3,1)	6 (2,8)	0	1 (0,5)
Pte. Hayes	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0
San Pedro	3 (1,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	0

AR: artritis reumatoide, EsP: espondiloartropatías

Nota: el cálculo se realizó en base a 213 pacientes que contaban con la información necesaria. Cada cálculo de porcentaje se realizó considerando la n=213.

Del total de pacientes con AR, en 162 se obtuvo información sobre el factor reumatoide. De estos, 126 (77,7%) presentaban positividad para este anticuerpo. En relación a los ACPA, 147 fichas clínicas de pacientes contaban con esta información, de los cuales, 126 (85,7%) presentaban positividad para este anticuerpo.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio terapia biológica en nuestra revisión fue de 8 años.

El valor medio del DAS28 antes del inicio de la terapia biológica fue de  $5,07 \pm 1,2$ . Al analizar el DAS28 de forma categórica se objetivó la siguiente distribución de la población.

Tabla 4.

*Actividad inflamatoria de la artritis reumatoide determinada por el DAS28*

Actividad	n (%)
Alta	80 (48,5)
Moderada	78 (47,3)
Baja	6 (3,6)
Remisión	1 (0,6)

DAS 28: *Disease activity score*

Nota: el cálculo porcentual se realizó en base a un total de 165 pacientes que contaban con la información necesaria.

En relación a los pacientes con el grupo de pacientes con diagnóstico de una EsP, se objetivó la presencia de HLA-B27 en 7 de 11 pacientes en los que se pudo obtener la información. Los pacientes que presentaban afectación mixta o periférica,

presentaron una media de DAS28 de  $4,5 \pm 0.8$ . En relación al BASDAI, se objetivo que la media fue de  $5,83 \pm 1.9$ .

Los pacientes con colagenopatía presentaron diferentes características según el tipo de enfermedad. En relación a los pacientes con LES, se objetivó que los 5 pacientes presentaban actividad renal, mientras que los pacientes con esclerosis sistémica, la actividad fue pulmonar. En el caso del paciente con síndrome de Sjogren la actividad fue determinada por afectación ocular severa y en el paciente con polidermatomiositis, por la actividad muscular y cutánea.

En relación a los tratamientos biológicos indicados, en la siguiente tabla se presenta su distribución considerando los diagnósticos.

Tabla 5.

*Distribución de la población considerando el tratamiento biológico indicado.*

<b>Terapia biológica</b>	<b>Total (n = 228)</b>	<b>AR (n =176)</b>	<b>EsP (n= 43)</b>	<b>Colagenopatías (n= 9)</b>
Adalimumab	105 (46,1%)	70 (39,8%)	35 (81,4%)	0
Etanercept	66 (28,9%)	57 (32,4%)	8 (18,6%)	0
Rituximab	14 (6,1%)	6 (3,4%)	0	9 (100%)
Tocilizumab	43 (18,9%)	43 (24,4%)	0	0

AR: artritis reumatoide, EsP: espondiloartritis

La información sobre la serología para Chagas se obtuvo de 176 expedientes clínicos. De estos, 171 (75%) fueron negativos y 5 (2,2%) fueron positivos. La

distribución de la población analizada considerando los diagnósticos y la serología para Chagas se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 6.

Distribución de la población considerando los diagnósticos y serología para la Enfermedad de Chagas.

Diagnóstico	Serología para Chagas	
	Positiva	Negativa
Artritis reumatoide	2 (1,5%)	132 (98,5%)
Espondiloartritis	0 (0%)	33 (100%)
Colagenopatías	3 (33,3)	6 (66,7%)

Nota: el cálculo del porcentaje se ha realizado sobre 134 pacientes con artritis reumatoide, 33 pacientes con espondiloartritis y 9 pacientes con colagenopatías que contaban con la información necesaria en los expedientes.

Al comparar la frecuencia de Chagas entre las tres patologías, se observó una diferencia significativa al aplicar el test de  $\chi^2$  ( $P=0,001$ ).

No se observó una asociación significativa entre el resultado de la serología para Chagas con la edad ( $p$ -valor = 0,05), el género ( $p$ -valor = 0,93), la procedencia ( $p$ -valor = 0,17), el factor reumatoide ( $p$ -valor = 0,43), los ACPA ( $p$ -valor = 0,48), la actividad de la enfermedad ( $p$ -valor = 0,17), tampoco con el estrato social ( $p$ -valor = 0,91).

En relación a la toxoplasmosis, en la siguiente tabla se presenta la distribución de la población considerando el resultado serológico.

Tabla 7.

*Distribución de la población considerando la serología para toxoplasmosis.*

Población	Toxoplasmosis			
	IgG		IgM	
	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Total <sup>a</sup>	65 (63,1%)	38 (36,9%)	2 (1,9%)	104 (98,1%)
Artritis reumatoide <sup>b</sup>	53 (66,2%)	27(33,8%)	1(1,2)	81 (98,8%)
Espondiloartritis <sup>c</sup>	11 (55,0%)	9 (45,0%)	1 (4,8%)	20 (95,2%)
Colagenopatias <sup>d</sup>	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	3 (100%)

a. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 103 pacientes que tenían la información requerida para la IgG y 106 pacientes para la IgM

b. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 80 pacientes que contaban con la información para para la IgG y 82 para la IgM

c. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 20 pacientes que contaban con la información para la IgG y 21 para la IgM

d. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 3 pacientes que contaban con la información para la IgG e IgM

Aplicando el test de  $X^2$  no se observó una diferencia significativa en el resultado serológico entre los grupos de pacientes analizados ( $p$ -valor = 0,74)

Al analizar las variables clínicas asociadas a la presencia de Ig G para toxoplasmosis no se observó una asociación significativa con el sexo ( $p$ -valor = 0,86), procedencia ( $p$ -valor = 0,07), factor reumatoide ( $p$ -valor = 0,23), los ACPA ( $p$ -valor = 0,05), estrato social ( $p$ -valor = 0,11).

Al analizar la presencia de IgM para toxoplasmosis se observó una asociación significativa con la procedencia ( $p$ -valor = 0,02). No se observó una asociación significativa con el sexo ( $p$ -valor = 0,72), factor reumatoide ( $p$ -valor = 0,71), ACPA ( $p$ -valor = 0,11), el estrato social ( $p$ -valor = 0,25).

## 6. Discusión

En los pacientes incluidos en el estudio observamos que la principal patología que requirió inicio de TB fue la artritis reumatoide 77,3%, seguida de las espondiloartritis 18,9%.

En la población de pacientes incluidos en el presente estudio se observó un predominio del sexo femenino similar a lo observado en varios registros de pacientes con TB (22,26). Además este dato está en clara concordancia con lo descrito en la bibliografía general en referencia a la AR (88,89). En el grupo de pacientes con espondiloartritis a diferencia del grupo AR y colagenopatías, predominó el sexo masculino, lo que coincide con lo descrito en la literatura (7).

La edad promedio de los pacientes al iniciar un tratamiento biológico fue de 46,24 años representando así una población adulta, joven y laboralmente activa. Valores similares a los nuestros se han publicado en artículos del registro BIOBADASER, donde el valor de la media de la edad fue de 50 años (27).

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de TB en nuestra revisión fue de 8 años periodo de tiempo muy similar a lo publicado por el registro BIOBADASER y RABBIT (90).

En el grupo de pacientes con espondiloartritis, la duración de la enfermedad previo al inicio de la TB fue menor, esto puede deberse a que en el caso de este grupo de patologías, las opciones terapéuticas como los FAMEs son más limitadas.

Una mayor o menor duración del tiempo entre el diagnóstico y el inicio de una TB podría estar en relación con los criterios regionales de inicio de un agente biológico. Además se debe tener en consideración que desde el inicio del uso de estos agentes, las guías y consensos sobre el tratamiento de la AR han ido

modificándose, y actualmente se indica un inicio precoz de TB en pacientes sin respuesta adecuada a los FAMEs tradicionales a fin de disminuir el daño estructural y mejorar el pronóstico de los pacientes(67).Un factor condicionante en nuestro país para el acceso precoz a las TB es el alto costo de las mismas, por lo cual generalmente previo al inicio de las mismas se agotan todas las posibilidades en cuanto a FAMEs.

En relación al nivel de estudios, el promedio en años de estudio de los pacientes fue 13,9 años lo cual indica que el acceso a la educación universitaria en nuestro país aún sigue siendo limitante. Esto a diferencia de lo encontrado en otro estudio de seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres paraguayas en edad reproductiva(73), donde el 41% de las pacientes contaban con un nivel universitario y donde encontraron que el poseer un nivel de educación superior fue un factor de protección contra la infección por toxoplasmosis.

En su mayoría los pacientes incluidos en el estudio correspondían a estrato social medio y medio alto. En nuestro país los pacientes de estrato social bajo tienen dificultades para acceder a tratamiento para las enfermedades reumáticas inflamatorias, ya que muchos no cuentan con seguro social y el Ministerio de Salud Pública no contempla en su vademécum los FAMEs ni terapias biológicas.

Los pacientes en su mayoría provenían de Asunción y departamento Central. Este resultado claramente podría estar relacionado con el hecho de que el Instituto de Previsión Social cuenta con mayor cantidad de médicos reumatólogos en la capital del país y recién en los últimos años se constituyeron más profesionales en el interior del país.

En los pacientes con AR, en el análisis de los auto-anticuerpos, en el presente estudio se ha objetivado que de los pacientes en los que se han analizado,

el 77,7% de los pacientes presentaba FR positivo y el 85,7% ACPA positivos. Estos datos están en clara concordancia con lo descrito en la literatura para la AR. Cabe mencionar que los porcentajes de ambos anticuerpos varían en los diferentes registros, probablemente en relación a la metodología utilizada para su determinación, así también como el momento de inicio de los registros ya que la determinación de los ACPA recién fue posible posterior al inicio de varios registros (14–16).

Al evaluar la distribución de la población según la terapia administrada objetivamos que el tratamiento con un mayor número de prescripciones fue el adalimumab, seguido en orden de frecuencia por etanercept, tocilizumab y rituximab. Esto refleja el momento temporal de la disponibilidad de los diferentes fármacos en el Instituto de Previsión Social. En este sentido, hasta el año 2012 el adalimumab era el único agente biológico disponible, luego ingresaron al stock de terapias el tocilizumab y el etanercept en el 2013, y el rituximab en el 2014. En los diferentes registros se puede observar una distribución determinada para cada registro, probablemente en relación al momento de comercialización y de aprobación para su uso en cada región. A modo de ejemplo, en Biobadamex los fármacos más utilizados fueron el etanercept seguido por infliximab y el adalimumab, distribución similar a la observada en BIOBADASER (91,92).

En relación a la actividad inflamatoria al inicio de la terapia biológica, en el presente estudio en los pacientes con AR se observó un valor de DAS 28 de  $5,07 \pm 1,2$  lo que corresponde a una alta actividad de la enfermedad. En los pacientes con espondiloartritis los que presentaban afectación mixta o periférica, presentaron una media de DAS28 de  $4,5 \pm 0.8$  y en relación al BASDAI, se objetivó que la media fue de  $5,83 \pm 1.9$ . Este valor está en clara concordancia con las indicaciones tanto

nacionales como internacionales de inicio de TB. De forma asociada, valores similares se han publicado en estudios basados en diferentes registros de terapias biológicas (90).

La coexistencia de enfermedades autoinmunes y Chagas es rara y la mayoría de las publicaciones se basan en reportes de casos. En nuestro estudio la seroprevalencia de enfermedad de Chagas en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias fue de (n:5, 2,2%). En los pacientes con serología positiva la misma fue confirmada por otro método laboratorial (IFI, ELISA) y los pacientes fueron derivados al servicio de infectología donde se les realizó tratamiento con benznidazol y posterior autorización para el inicio de la TB. Actualmente todos estos pacientes están en seguimiento periódico por infectología y no se presentaron reactivaciones hasta la escritura del presente trabajo.

Una prevalencia mayor de Chagas fue observada en un estudio similar hecho en nuestro país en pacientes con VIH/SIDA donde la seroprevalencia fue de 9,4%, en dicho estudio la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, con una edad media de 37,83 años y en su mayoría residían en zonas urbanas (65).

En otro estudio de seroprevalencia de Chagas hecho en 953 niños de Asunción-Paraguay la misma fue de 1,4%. Se dedujo que la principal vía de adquisición de la infección fue la congénita ya que el 90% de las madres tenían serología positiva (93). En nuestro estudio no obtuvimos información remota de residencia en zonas rurales o transfusiones sanguíneas por lo que no pudimos determinar la forma en la que los pacientes adquirieron la infección.

En un meta análisis sobre seroprevalencia de Chagas en la población general de Brasil, se objetivó que la misma fue de 0-25,1%. La mayor prevalencia se observó en el sexo femenino, mayores de 60 años y en áreas mixtas

(urbanas/rurales)(94). Datos similares encontramos en nuestro estudio donde el 80%(n:4) de los pacientes con Chagas positivo correspondían al sexo femenino y provenían de áreas urbanas (n:4).

En nuestro estudio la mayor prevalencia de Chagas se observó en el grupo de las colagenopatías n:3, al igual que la mayoría de los reportes de casos donde se encuentran mayoría de pacientes con LES y Chagas como en el estudio de Pinazo et al. hecho en el hospital Barcelona de España donde se analizaron muestras de 1310 pacientes, de estos 715 fueron positivos para Chagas, 3 de los cuales tenían enfermedades autoinmunes sistémicas, 2 pacientes con LES y 1 con AR (66). En otro estudio reportaron 10 casos de pacientes con LES y Chagas que recibieron profilaxis con nifurtimox (95). Se describe otro caso de un paciente con LES y serología para Chagas positiva en tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, al cual se le administró tratamiento con benznidazol por detección de parasitemia y durante el seguimiento no se detectó reactivación de la enfermedad (68).

En nuestro estudio se observó una seroprevalencia de toxoplasmosis de 63,1%. Una seroprevalencia superior a la nuestra se observó en el estudio realizado en pacientes con VIH/SIDA de Paraguay donde la misma fue de 94,3%(65).

En otro estudio de seroprevalencia de toxoplasmosis realizado en 185 mujeres en edad reproductiva que acudían un hospital de Paraguay la misma fue de 63%, y el único factor que fue asociado en forma estadísticamente significativa a mayor riesgo de toxoplasmosis fue el bajo conocimiento sobre la enfermedad(73)

En nuestro país no tenemos conocimiento de otros estudios de seroprevalencia de toxoplasmosis en poblaciones de pacientes con enfermedades reumáticas.

En nuestro estudio pudimos observar que la seroprevalencia de toxoplasmosis fue mayor en los pacientes con artritis reumatoide ya que el 66,2% de los pacientes tenían Ig G positivo para *Toxoplasma gondii*, seguido por los pacientes con espondiloartritis donde el 55% de los pacientes tenían serología positiva y en los pacientes con colagenopatías 33,3 %. Nuestros datos son similares a los de un estudio hecho en el este de China donde también se observó mayor seroprevalencia de toxoplasmosis en pacientes con artritis reumatoide (82).

En otros estudios similares de seroprevalencia de toxoplasmosis en pacientes con AR la misma fue de 56% en Iraq (72), y en Egipto 76,5 % donde además observaron correlación entre la serología para toxoplasmosis positiva y actividad de la enfermedad, y sin diferencias cuando compararon pacientes en tratamiento con FAMEs sintéticos versus biológicos (96). En nuestro estudio no encontramos correlación entre actividad de la enfermedad y toxoplasmosis.

En el estudio de Fischer et al hecho en pacientes europeos encontraron una seroprevalencia de toxoplasmosis de 63% en pacientes con AR y 36% en pacientes con LES. En pacientes con AR la mayor seroprevalencia se encontró en pacientes mayores y no se correlacionó con la actividad de la enfermedad (97), y en el estudio sugieren que podría haber un participación de *Toxoplasma gondii* en la patogénesis de la AR a través de su interacción con los TLRs (toll-like receptors).

En el estudio de seroprevalencia de toxoplasmosis hecho en Alemania en la población general, factores de riesgo independiente para positividad fueron sexo masculino, tenencia de gatos e IMC (índice de masa corporal) mayor a 30, y en cambio los hábitos vegetarianos se asociaron en forma negativa a la seroprevalencia de toxoplasmosis (98). En nuestro estudio no contábamos con

datos sobre mascotas, IMC ni hábitos dietéticos por lo que no pudimos comprobar la asociación.

## 7. Conclusiones

En el presente estudio se incluyeron 228 pacientes que iniciaron terapia biológica en el periodo comprendido entre enero del 2005 y agosto del 2019 en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes están en concordancia con lo descrito en la literatura y no se desvían de lo publicado en otras series de pacientes con tratamiento biológico.

La terapia biológica utilizada en el 46,1% correspondía a adalimumab, 28,9 % etanercept, 18,9% tocilizumab, y 6,1 % a rituximab. La distribución de los tratamientos fue paralela a la disponibilidad de los mismos en el servicio, no presentándose ningún sesgo de administración.

En nuestro estudio la seroprevalencia de enfermedad de Chagas en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias fue de 2,2%, de ahí la importancia de continuar incentivando en los médicos que indican TB realizar la búsqueda de Chagas previo al inicio del tratamiento no sólo de TB sino también de FAMEs.

La seroprevalencia de toxoplasmosis fue de 63,1% en pacientes en planes de TB. A los cuales se les debe educar sobre el reconocimiento de síntomas y signos de alarma de reactivación de la enfermedad y así procurar un tratamiento oportuno. En cuanto al restante 37% negativo para toxoplasmosis insistir en evitar adquirir la infección a través de las medidas antes mencionadas.

## 8. Citas Bibliográficas

1. Fernández-Nebro A. Terapia Biológica. In: Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1ra. Barcelona, España: Elsevier España; 2014. p. 325–31.
2. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):456–66.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jun 12;363(9425):1965–76.
4. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Nov 1;53(6):501–15.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2014. Available from: [www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ERyMES.pdf](http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ERyMES.pdf)
6. Brasington RD. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 704–11.
7. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Sociedad Española de Reumatología; 2018.
8. Alperi López M. Artritis como inicio de una enfermedad autoinmune sistémica. In: Manual SER. 1st ed. España: Elsevier; 2014. p. 77–82.
9. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013 Mar 28;5:79–99.
10. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):733–45.
11. Alejandro BC. Artritis Reumatoide. In: Manual SER de enfermedades reumáticas. 6ta ed. España: Elsevier; 2014. p. 217–39.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11.
13. Liao KP. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
14. Goodyear CS, Tighe H, McInnes I. Rheumatoid factors and other autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
15. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2010 Mar;103(3):139–46.
16. Cui J, Taylor KE, Lee YC, Källberg H, Weinblatt ME, Coblyn JS, et al. The Influence of Polygenic Risk Scores on Heritability of Anti-CCP Level in RA. *Genes Immun*. 2014 Mar;15(2):107–14.
17. Fériz RA, Ricardo BA, Blanca HC, Julio ML, Santiago MF, Joan NS, et al. Artritis reumatoide. In: *Enfermedades Inflammatorias Reumatológicas*. Primera. 2016. p. 161–88.

18. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
19. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999 Jul;38(7):668–74.
20. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):123–31.
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep 1;62(9):2569–81.
22. Geraldino-Pardilla L, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: *Rheumatology*. Sixth. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 802–8.
23. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509.
24. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess [Internet]*. 2006 Nov [cited 2016 Jun 8];10(42). Available from: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-10/issue-42>
25. Serrano B, Ángel M. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenarios de simulación. *Reumatol Clínica*. 2008 Sep 1;4(5):183–90.
26. Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; p. 941–4.
27. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016 Feb;68(2):282–98.
28. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 951–4.
29. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
30. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85–9.
31. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218–27.

32. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31.
33. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. In: *Rheumatology*. Sixth. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 970–85.
34. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
35. Husni ME. Classification and epidemiology of psoriatic arthritis. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 986–8.
36. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
37. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii49-54.
38. van der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012 Nov;31(11):1529–35.
39. Lee S-H, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon J-Y, Lee S-H, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1689–92.
40. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharraa F, Abdalla AKH. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int*. 2009 Jul;29(9):1031–40.
41. Dvorkina O, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1032–44.
42. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1177–89.
43. Oddis CV, Ascherman DP. Clinical features, classification, and epidemiology of inflammatory muscle disease. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1224–36.
44. 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*. 2017 Jun 1;76(6):960–77.
45. 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. *Reumatol Clínica [Internet]*. [cited 2019 Oct 17]; Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-actualizacion-guias-del-tratamiento-farmacologico-avance-S1699258X19300798>

46. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun 1;76(6):978–91.
47. Gladman DD, Chandran V. Management of psoriatic arthritis. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1008–13.
48. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro G da RC, Laurindo IMM, et al. Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2015 May;55(3):281–309.
49. Elkayam O, Pavelka K. Biologic registries in rheumatology: lessons learned and expectations for the future. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):329–36.
50. Kroll-Palhães K, Silvério JC, Silva AA da, Michailowsky V, Marino AP, Silva NM, et al. TNF/TNFR1 signaling up-regulates CCR5 expression by CD8+ T lymphocytes and promotes heart tissue damage during *Trypanosoma cruzi* infection: beneficial effects of TNF- $\alpha$  blockade. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008 Jun;103(4):375–85.
51. Meza G. Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en embarazadas del departamento de Cordillera antes y después de la implementación del control prenatal de Chagas en los periodos 1997 y 2011. *Mem Inst Investig En Cienc Salud* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2019 Jul 14];14(3). Available from: <http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/1117>
52. Navarrete-Dechent C, Majerson D, Torres M, Armijo D, Patel M, Menter A, et al. Use of tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) antagonists in a patient with psoriasis and Chagas disease. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1):171–4.
53. Chagas - Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo [Internet]. [cited 2019 Oct 15]. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/senepa/chagas.html>
54. Scublinsky D, Pinoni MV, Ibelli F, Valledor A, Soriano ER. Formas clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Chagas e inmunosupresores. *Rev Argent Reumatol*. 2019;30:11–4.
55. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. [cited 2019 Aug 31]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-tripanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-tripanosomiasis))
56. Organización Panamericana de la Salud. ETMI PLUS Marco para la eliminación de transmisión maternoinfantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. 2017.
57. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010 Jul 1;115(1):5–13.
58. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Sep;106(6):641–5.
59. Pérez AR, Fontanella GH, Nocito AL, Revelli S, Bottasso OA. Short treatment with the tumour necrosis factor-alpha blocker infliximab diminishes chronic chagasic myocarditis in rats without evidence of *Trypanosoma cruzi* reactivation. *Clin Exp Immunol*. 2009 Aug;157(2):291–9.
60. Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends Parasitol*. 2003 Oct 1;19(10):447–51.

61. Bilate AMB, Salemi VM, Ramires FJ, de Brito T, Russo M, Fonseca SG, et al. TNF blockade aggravates experimental chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Microbes Infect.* 2007 Jul 1;9(9):1104–13.
62. Pereira PCM, Navarro EC. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 2013 Dec 19;19(1):34.
63. Pérez-Díaz CE, Uribe-Pardo E, Calixto O-J, Faccini-Martínez AA, Rodríguez-Morales AJ. Infections with biological therapy: strategies for risk minimization in tropical and developing countries. *J Infect Dev Ctries.* 2016 Dec 30;10(12):1278–85.
64. Ferreira MS, Nishioka S de A, Silvestre MTA, Borges AS, Araújo FRFN, Rocha A. Reactivation of Chagas' Disease in Patients with AIDS: Report of Three New Cases and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 1997 Dec 1;25(6):1397–400.
65. San Miguel MC, Ferreira J, Figueredo N, Fleitas D, Canese A. Prevalence of toxoplasmosis and Chagas disease in patients with HIV / AIDS. *Rev Inst Med Trop.* 2010 Dec;5(2):10–5.
66. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada E de J, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Jan 17 [cited 2019 Aug 29];7(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547855/>
67. Abreu P de. Recomendaciones de la Sociedad Paraguaya de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la Artritis Reumatoide. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2015 Jul 29;1(1):2–10.
68. Santos-Neto LL dos, Polcheira MF, Castro C, Lima RAC, Simaan CK, Corrêa-Lima FA. Alta parasitemia pelo *Trypanosoma cruzi* em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Oct;36(5):613–5.
69. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis.* 2012 Nov 1;44(11):805–14.
70. El-Sayed NM, Ismail KA, Badawy AF, Elhasanein KF. In vivo effect of anti-TNF agent (etanercept) in reactivation of latent toxoplasmosis. *J Parasit Dis Off Organ Indian Soc Parasitol.* 2016 Dec;40(4):1459–65.
71. Gharamti AA, Rao A, Pecun PE, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, Montoya JG. Acute *Toxoplasma* Dissemination With Encephalitis in the Era of Biological Therapies. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2019 Aug 1];5(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237240/>
72. Salman YJ, Mohammed KA. Relationship between *Toxoplasma gondii* and arthritis among patients in Kirkuk city. :13.
73. Romero DA, González-Vatteone C, Guillen I de, Aria L, Meza T, Rojas A, et al. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. *Mem Inst Investig En Cienc Salud* [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2019 Oct 19];15(3). Available from: <http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/1272>

74. Lopes FMR, Mitsuka-Breganó R, Gonçalves DD, Freire RL, Karigyo CJT, Wedy GF, et al. Factors associated with seropositivity for anti-Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):378–82.
75. Chiaretta Ae, Sbaffo Am, Cristofolini Al, Molina Md. Estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en niños de áreas de riesgo de la ciudad de Río Cuarto: Córdoba. Argentina. *Parasitol Latinoam*. 2033 Jul;58(3–4):112–7.
76. Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Rheumatology*. 2015 Nov 1;54(11):1939–40.
77. Nardone R, Zuccoli G, Brigo F, Trinka E, Golaszewski S. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Feb;53(2):284.
78. Wang Z-D, Liu H-H, Ma Z-X, Ma H-Y, Li Z-Y, Yang Z-B, et al. Toxoplasma gondii Infection in Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2019 Jul 17];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343064/>
79. Matsuura J, Fujii A, Mizuta I, Norose K, Mizuno T. Cerebral Toxoplasmosis Diagnosed by Nested-polymerase Chain Reaction in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2018 May 15;57(10):1463–8.
80. Desse J. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica [Internet]. [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/256-guias-de-recomendaciones-de-prevencion-de-infecciones-en-pacientes-que-reciben-modificadores-de-la-respuesta-biologica>
81. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Sep 15;49(6):878–84.
82. Tian A-L, Gu Y-L, Zhou N, Cong W, Li G-X, Elsheikha HM, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in arthritis patients in eastern China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2017 Oct 25 [cited 2019 Jul 14];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655948/>
83. Batmaz I, Turkçu F. Toxoplasma Chorioretinitis Subsequent to Anti-tumour Necrosis Factor Alpha Treatment in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *West Indian Med J*. 2015 Mar;64(2):168–9.
84. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb;36(4):262–3.
85. Infliximab and Reactivation of Cerebral Toxoplasmosis | NEJM [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc051556>
86. BiobadaGuay Fase III [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://biobadaguay.ser.es/>
87. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://www.r-project.org/>
88. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):733–45.

89. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:212–22.
90. 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. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Aug;40(1):2-14.e1.
91. 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 Clínica.* 2012 Jul;8(4):189–94.
92. Carmona L. Actualización de BIOBADASER. *Reumatol Clínica.* 2009 Apr 1;5:66–70.
93. Bilbao NV de, Elías E, Martínez J, Tomassone MMC de, Torres S, Sosa L, et al. Evolución serológica y parasitológica post-tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónica reciente. *Mem Inst Investig En Cienc Salud [Internet].* 2006 Jun 23 [cited 2019 Oct 19];4(1). Available from: <http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/348>
94. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2014 Feb 1;130:167–74.
95. Barousse AP, Costa JA, Eposto M, Laplume H, Segura EL. Chagas disease and immunosuppression. *Medicina (Mex).* 1980;40:17–26.
96. El-Henawy AA, Hafez EAR, Nabih N, Shalaby NM, Mashaly M. Anti-Toxoplasma antibodies in Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2017 May;37(5):785–90.
97. Fischer S, Agmon-Levin N, Shapira Y, Porat Katz B-S, Graell E, Cervera R, et al. Toxoplasma gondii: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013 Jul;56(2–3):287–92.
98. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of Toxoplasma gondii infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep [Internet].* 2016 Mar 3 [cited 2019 Oct 14];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776094/>

## 9. Anexos

### Anexo 1: Criterios de clasificación de artritis reumatoide ACR-EULAR

**Población objetivo:** Pacientes con al menos 1 articulación con sinovitis clínica definida o con una sinovitis que no puede ser explicada por otra causa. Índice mayor a 6 para definir la enfermedad

Criterio	Puntuación
<b>Afectación articular</b>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
<b>Serología</b>	
ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
<b>Duración de los síntomas</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

FR: factor reumatoide, ACPA: *anti-citrullinated protein antibody*, PCR: proteína c reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular

## **Anexo 2: Criterios de Clasificación ASAS para Espondiloartritis axial**

Pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses y que inicia antes de los 45 años.

---

**Sacroileitis por imagen + 1  
de las siguientes  
características o HLA - B27 +  
2 características:**

---

**Dolor lumbar inflamatorio**

**Artritis**

**Entesitis**

**Uveitis**

**Dactilitis**

**Psoriasis**

**Enfermedad inflamatoria  
intestinal**

**Buena respuesta a AINES**

**Historia familiar de  
espondiloartritis**

**HLA B-27**

**PCR elevada**

---

---

**Sacroileitis por imagen:**

---

**Inflamación activa en la RMN  
sugestiva de sacroileitis**

---

**realacionada a espondiloartritis**

---

**Sacroileitis radiográfica según  
los criterios de Nueva York  
modificados.**

---

PCR: proteína c reactiva. RMN: resonancia magnética nuclear. AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

**Anexo 3:** Criterios de clasificación ASAS para espondiloartritis periférica.

Artritis, entesitis o dactilitis

---

**+ 1 de los siguientes**

**Psoriasis**  
**Enfermedad inflamatoria**  
**intestinal**  
**Infección previa**  
**HLA B-27**  
**Uveitis**  
**Sacroileitis en imagen**

---

---

**+ 2 de los siguientes**

**Artritis**  
**Entesitis**  
**Dactilitis**  
**Dolor lumbar inflamatorio en**  
**el pasado**  
**Historia familiar de**  
**espondiloartritis**

---

**Anexo 4:** Criterios de CASPAR para artritis psoriásica.

Paciente con enfermedad inflamatoria articular (articulaciones, columna vertebral o entesis) + 3 puntos de las siguientes categorías:

- Psoriasis actual o historia personal o familiar de psoriasis
- Afectación ungueal típica de psoriasis
- Factor reumatoide negativo
- Dactilitis actual o historia de dactilitis
- Nuevas formaciones óseas yuxtaarticulares en la radiografía de manos o pies.

