



## XIV Congreso Colombiano de Reumatología

Medellín, 15-18 de agosto de 2013

### VI PREMIO NACIONAL DE REUMATOLOGÍA

#### 1. DETECCIÓN SIMULTÁNEA DE COMPLEJOS INMUNES EN ERITROCITOS DE PACIENTES CON ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR CITOMETRÍA DE FLUJO

**Introducción:** Los complejos inmunes adheridos a la membrana del eritrocito participan en la patogénesis de la anemia hemolítica autoinmune (AHA). Actualmente, el principal método de detección para estos complejos inmunes es la prueba de Coombs directa, cuya sensibilidad y especificidad son bajas. El objetivo de este estudio es diseñar un protocolo de citometría de flujo para detectar simultáneamente complejos inmunes IgG, IgM, IgA, y C3d adheridos a la membrana de los eritrocitos en pacientes con sospecha o diagnóstico de AHA.

**Métodos:** Se estandarizó la detección simultánea de complejos inmunes IgG, IgM, IgA y C3d utilizando anticuerpos contra IgG humanas marcadas con fluorocromos diferentes que son detectados por citometría de flujo. El protocolo establecido se aplicó a muestras de pacientes con diagnóstico de AHA, en riesgo y controles sanos.

**Resultados:** Se evaluaron 24 muestras obtenidas de sangre capilar, 9 pacientes con AHA diagnosticada clínicamente, 5 con enfermedades que predisponen y 10 individuos sanos. Se establecieron puntos de corte basados en los controles sanos para definir positividad y se encontró que 8 pacientes (89%) fueron positivos para C3d, 6 (67%) para complejos IgG, 5 (56%) para complejos IgA. Interesantemente, los 3 individuos negativos para IgG tenían niveles altos de C3d ( $\bar{x} = 42,22\%$ ). El paciente negativo para C3d no evidenció anemia en el hemograma.

**Conclusiones:** La citometría de flujo permite la identificación de los tipos de complejos inmunes adheridos a la membrana del eritrocito y permitiría aproximarse a diferentes mecanismos que operan en la lisis de estas células en pacientes con AHA diagnosticada clínicamente.

#### 2. PREVALENCIA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN COLOMBIA: UNA APROXIMACIÓN BASADA EN LA CARGA DE LA ENFERMEDAD AÑO 2005

**Introducción:** En Colombia, a la fecha, no se conoce la prevalencia de artritis reumatoide.

**Objetivos:** El propósito de este estudio fue hacer una aproximación a la prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia, basado en la carga de la enfermedad para el país y notificados en el año 2005 en el sistema de RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios) a través de la clasificación internacional de enfermedades.

**Métodos:** Se tomaron como casos prevalentes de artritis reumatoide (según criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987) los notificados por el estudio Carga de Enfermedad Colombia 2005, que correspondían a la clasificación internacional de enfermedades, décima revisión (CIE 10) M05 y M06, y limitando en aquellos de 15 años de edad y mayores, se estimaron las prevalencias específicas por edad y sexo, dividiendo los casos prevalentes por los datos de población obtenidos del Departamento Nacional de Estadística (DANE) en Colombia para el mismo año.

**Resultados:** Se encontraron en Colombia 267.628 casos prevalentes para el año 2005. La prevalencia de artritis reumatoide para el año 2005 correspondió a 0,9%. La razón mujer/hombre de artritis reumatoide se encontró en 4/1. La prevalencia acumulada se elevó progresivamente con la edad, siendo la edad pico el grupo de mayores de 80 años de edad para hombres y mujeres respectivamente.

**Conclusiones:** Este es el primer estudio de prevalencia de artritis reumatoide en Colombia basado en registros médicos, la prevalencia por esta metodología fue similar a la aplicada en estudios previos realizados en Europa y Sudamérica.

#### 3. VALIDEZ, FIABILIDAD Y CONSISTENCIA INTERNA DE TRES INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PERSONAS CON FIBROMIALGIA, COLOMBIA

**Introducción:** En Colombia no existen estudios que evalúen las propiedades psicométricas de instrumentos que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en fibromialgia.

**Objetivos:** Analizar la validez y la fiabilidad de dos instrumentos genéricos y uno específico de CVRS en personas que viven con fibromialgia en Medellín, Colombia.

**Métodos:** Se realizó una evaluación de tres escalas para medir CVRS en 100 personas con fibromialgia, el Medical Outcome Study Short Form, el World Health Organization Quality of Life y el Fibromyalgia Impact Questionnaire. Se calcularon proporciones, fiabilidad por el  $\alpha$  de Cronbach y la consistencia interna, la validez discriminante y la validez convergente/divergente a través de correlaciones de Pearson en SPSS 21.0<sup>®</sup>.

**Resultados:** En el grupo 92% fueron mujeres, se encontró mayor frecuencia de adulto medio, personas casadas o en unión libre, con estudios de primaria, estrato social tres, con ocupación en oficios del hogar y con un 94% de afiliación al régimen contributivo de salud. El  $\alpha$  de Cronbach fue superior a 0,7 en las dimensiones evaluadas, la consistencia interna y la validez discriminante presentaron un porcentaje de éxito del 100%. En la validez convergente/divergente se observó que los conceptos de CVRS de los tres instrumentos son similares o congruentes.

**Conclusiones:** Los tres instrumentos presentan una excelente validez y fiabilidad para evaluar la CVRS en personas con fibromialgia de Colombia.

#### 4. INFECCIONES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: MEDICAMENTOS MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA VERSUS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD. SEGUIMIENTO A UN AÑO

**Introducción:** Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y los medicamentos biológicos buscan controlar la inflamación y evitar la progresión del daño articular en artritis reumatoide. Aún es controvertido si estos medicamentos aumentan la incidencia de infecciones en esta enfermedad.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron 383 pacientes según criterios del American College of Rheumatology de 1987: 83 en el grupo de terapia con biológicos y 300 en el grupo de fármacos modificadores, para establecer la incidencia y factores de riesgo para infecciones no serias y serias a los 12 meses de seguimiento.

**Resultados:** 85% de la población fueron mujeres. El grupo de biológicos presentó un mayor riesgo para infecciones no serias (HR 1,73 [IC95% 1,07-2,77;  $p = 0,023$ ]) y serias (HR 2,56 [IC95% 1,09-6,01;  $p = 0,030$ ]). Al ajustar con otras variables asociadas a infección (número de fármacos modificadores recibidos, uso de metotrexate, esteroides y leflunomida, diabetes mellitus e ingesta de alcohol), los hallazgos fueron similares en el grupo de biológicos: HR 1,67 (IC95% 1,05-2,70;  $p = 0,030$ ) para infección no seria; HR 2,67 (IC95% 1,12-6,34;  $p = 0,026$ ) para infección seria. La enfermedad pulmonar crónica (HR 5,11 [IC95% 1,18-22,08;  $p = 0,029$ ]) fue factor de riesgo adicional para infecciones serias. **Conclusiones:** La terapia con biológicos aumenta el riesgo de infecciones serias y no serias a 12 meses, en comparación con fármacos modificadores, en un grupo de pacientes con artritis reumatoide. También se aumenta el riesgo de infecciones serias con la presencia de enfermedad pulmonar crónica.

#### 5. ESTRATEGIA TREAT TO TARGET EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES CON LOS MENSAJES, 2012-2013

**Introducción:** La causa más frecuente de exacerbaciones en artritis reumatoide (AR) es la poca adherencia al tratamiento. Hay estudios en otras enfermedades crónicas que confirman los beneficios de los mensajes de texto (SMS), pero no en AR.

**Objetivos:** Determinar la efectividad de un programa de comunicación, mediante el uso de SMS, para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con AR y su satisfacción, con el envío de mensajes.

**Métodos:** Estudio piloto exploratorio en 30 pacientes adultos con AR. Aleatoriamente se creó un grupo intervenido (n: 14) que recibió SMS educativos, recordatorio de citas y de toma de medicamentos, y uno control (n: 16) que no recibió SMS. Los SMS

educativos se adaptaron de la estrategia Treat to Target, según el modelo de creencias en salud, respondiendo interrogantes expresados por los pacientes en charlas educativas previas. Se realizaron dos controles durante 6 meses, al inicio y al final, comparándose la puntuación, del Health Assessment Questionnaire (HAQ) y Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR-19). Se aplicó una encuesta de satisfacción a los intervenidos.

**Resultados:** Del grupo intervenido, 53,84% mejoraron su capacidad funcional; en el grupo control 64,3% empeoraron su condición. Con respecto a la adherencia, 71,43% del grupo intervenido pasó a ser adherente (CQR-19 > 80); del grupo control, solo 21,43%. El 92,9% de los pacientes deseaba seguir recibiendo SMS para mejorar su adherencia.

**Conclusiones:** El uso de SMS ayudó a mejorar la adherencia al tratamiento y la capacidad funcional de los pacientes. La satisfacción de los pacientes fue alta.

#### 6. ANÁLISIS PROTEÓMICO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES CON LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO, UN ABORDAJE INICIAL PARA LA BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES

**Introducción:** El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico (LES-NP) se basa en las características clínicas, utilizando la nomenclatura y descripción de caso del Colegio Americano de Reumatología 1999; sin embargo, la inespecificidad de estos síndromes hace difícil el diagnóstico.

**Objetivos:** Identificar moléculas en perfiles proteicos del LCR de pacientes con LES-NP, con expresión diferencial, que podrían utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico/pronóstico.

**Métodos:** 26 muestras de LCR de cinco grupos: LES-NP y cuatro grupos controles. Perfiles proteicos fueron obtenidos usando electroforesis bidimensional. El análisis comparativo para determinar spots diferencialmente expresados se realizó utilizando el software ImageMaster Platinum 2D. La identificación proteica se hizo por espectrometría de masas (MALDI-TOF/TOF).

**Resultados:** Cuatro spots con expresión diferencial se observaron al comparar pacientes LES-NP con los otros grupos, la identificación por MALDI-TOF/TOF reveló: proteína tirosina fosfatasa no-receptor-7 (PTPN7), factor activador de plaquetas acetilhidrolasa IB subunidad- $\beta$ , factor de transcripción RFX4 y apolipoproteína A-1.

**Conclusiones:** Dentro de los Spots identificados está HePTP, proteína codificada por PTPN7, que pertenece a una subfamilia de tirosina-fosfatases, que incluye a STEP. STEP presenta alta homología con HePTP, lo que lleva a pensar que el Spot 16 identificado por MS puede corresponder a STEP. Esta última se expresa exclusivamente a nivel cerebral y se ha encontrado regulando la actividad de canales NMDAR y LTP, procesos involucrados en funciones cognitivas cerebrales, frecuentemente alterados en pacientes LES-NP. Las otras proteínas identificadas no se han asociado con funciones específicas en el SNC.

#### 7. MICOFENOLATO O TACROLIMUS COMPARADO CON CICLOFOSFAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE NEFRITIS LÚPICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Para conocer la efectividad y seguridad del micofenolato (MF) o tacrolimus comparado con ciclofosfamida (CY) se realizó un metaanálisis de experimentos clínicos controlados comparando tasas de respuesta en términos de remisión completa y

parcial, y efectos secundarios para el manejo de nefritis lúpica. Se identificaron experimentos clínicos a través de bases de datos de MEDLINE usando buscadores de PubMed, OVID y de Cochrane, LILACS, EMBASE, Academia de Medicina New York, y resúmenes de congresos del ACR, EULAR, GLADEL. Los datos fueron extraídos independientemente por 2 revisores. Para la comparación MF vs CY se obtuvieron 9 experimentos clínicos, total 812 pacientes, evidenciando que MF tiene similar eficacia que CY en términos de remisión completa y parcial. No hubo diferencia en infecciones, síntomas gastrointestinales, leucopenia ni en muertes. Hay menor riesgo de anormalidades menstruales (RR 0,38; IC del 95%: 0,20 a 0,73) y menor riesgo de alopecia, (RR 0,25; IC del 95%: 0,16 a 0,38) en el grupo de MF. Para la comparación tacrolimus vs CY se obtuvieron 3 experimentos clínicos, total 146 pacientes, evidenciando que tacrolimus tiene similar eficacia que CY en remisión completa y parcial; en el desenlace respuesta (remisión completa + parcial) se evidencia mayor beneficio de tacrolimus sobre CY (RR 1,21; IC del 95%: 1,02 a 1,45). No hubo diferencia en toxicidad entre tacrolimus y CY. En conclusión, MF, tacrolimus y CY tienen similares tasas de remisión, sin embargo hay mayor beneficio en respuesta al comparar tacrolimus vs CY. Comparando MF con CY hay menor riesgo de anormalidades menstruales y alopecia.

## 8. DISEÑO Y VALIDACIÓN DEL LUPUSCOL, UN INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES ADULTOS COLOMBIANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**Objetivos:** Diseñar y validar el LupusCol, instrumento de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos colombianos con lupus eritematoso sistémico (LES).

**Métodos:** Se definieron los ítems y dominios del instrumento inicial. Se hicieron las pruebas preliminares con la participación de pacientes. Se realizaron pruebas de validez y confiabilidad del método de administración. Se aplicaron pruebas de utilidad a la versión obtenida en las fases previas para completar el proceso de validación.

**Resultados:** Luego de las pruebas preliminares se excluyeron 6 ítems y 1 dominio, y se incluyeron 2 nuevos ítems al instrumento, obteniendo un formulario de 44 preguntas y 7 dominios que fue sometido a las pruebas de validez y confiabilidad. El análisis factorial excluyó 3 ítems y se obtuvo una correlación de Pearson (CP) para validez de criterio de -0,48, un coeficiente alfa de Cronbach para consistencia interna de 0,96, un coeficiente de correlación intraclass (CCI) para test-retest personal-telefónico de 0,96, y un CCI test-retest personal-personal de 0,96. Para concordancia interevaluador se encontró un CP de 0,86, un CCI de 0,77, y un coeficiente de Lin de 0,86. La sensibilidad al cambio fue demostrada a través de la prueba de ANOVA, obteniendo indicadores significativos acerca de la escala, demostrando la capacidad del instrumento para detectar cambios en la CVRS sin ser alterada por la evaluación de dos observadores.

**Conclusiones:** Se completó satisfactoriamente el proceso de diseño y validación. La escala tiene valores significativos de validez, confiabilidad y sensibilidad al cambio, al ser evaluada en la población estudiada.

**Fuentes de financiación:** Este trabajo fue financiado por Colciencias a través de una convocatoria pública para apoyo a trabajos de investigación en salud y por Banco de la República, a través de convocatoria pública para financiación de proyectos de investigación. Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés en la participación y desarrollo del presente trabajo.

## 9. MODELO COMPUTACIONAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS Y CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE A PARTIR DE DATOS GENÉTICOS Y CLÍNICOS UTILIZANDO TÉCNICAS DE INTELIGENCIA COMPUTACIONAL

**Introducción:** La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta del 0,4 al 1% de la población humana; existen marcadores genéticos implicados en esta enfermedad. Se han utilizado varios modelos de inteligencia computacional para la clasificación e identificación de endofenotipos (relación entre fenotipo y marcadores genéticos) en pacientes con artritis reumatoide y controles sanos a partir de información genética, principalmente el HLA DRB1 (antígeno leucocitario humano), así como la teoría del epítope compartido. Esta hace referencia a la asociación entre la AR y el HLA-DRB1, principalmente los alelos que contienen un motivo común de aminoácidos de las secuencias QKRAA, QRRAA o RRRAA en las posiciones 70 a 74 de la cadena del DRB1, los cuales confieren una susceptibilidad particular de la enfermedad a los individuos.

**Métodos:** Se logró desarrollar un modelo computacional para clasificación utilizando técnicas de estadística aplicada como son redes neuronales, redes bayesianas y métodos de Kernel. Para la data de entrada se utilizaron las variables de los pacientes en relación a serología (factor reumatoide, citrulinas), número de articulaciones inflamadas y dolorosas, reactantes de inflamación (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), rigidez matinal, edad, género, antecedentes de comorbilidades y la información del alelo HLA-DRB1.

**Resultados:** Se obtuvieron resultados importantes para el diagnóstico de la enfermedad, su categorización y como potencial aplicación en la medicina personalizada de los individuos afectos de esta enfermedad.

**Conclusiones:** Estas aplicaciones permiten una mejor estratificación de la enfermedad en relación a la predicción de fenotipos y de respuesta a los medicamentos, así como para la potencial prevención primaria de la enfermedad.

## 10. LATE ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. CASE STUDY

**Objectives:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disorder that predominately affects women of the reproductive age. Onset of the disease beyond the age of 50 years is unusual. This study was undertaken to compare retrospectively the clinical and laboratory features between early and late onset (onset of disease beyond the age of 50 years) SLE patients in a Venezuelans population.

**Methods:** Case records of all SLE patients who attended our rheumatology service (Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas. Caracas, Venezuela) between 2005 and 2011 were reviewed. Patients with a disease onset beyond the age of 50 years were identified. Eleven hundred consecutive SLE patients who had their disease onset before the age of 50 were recruited as controls. The presenting clinical features, autoantibody profile, number of major organs involved, SLICC/ACR, and the use of steroids and cytotoxic agents in the two groups of patients were obtained and compared.

**Results:** 22 patients with late onset SLE were identified. All the female patients in the late onset group were postmenopausal. The female to male ratio was 12.2 to 1, compared with 13.3 to 1 in the control group ( $p > 0.92$ ). There were no significant differences in the presenting features between the two groups except for a lower prevalence of malar rash (21% vs 9.6%,  $p < 0.0001$ ) and a higher prevalence of rheumatoid factor (52% vs 1%,  $p < 0.0001$ ) and Anti-RNP autoantibody (42% vs 7%,

$p < 0.0001$ ) in the late onset patients. Found a high association with scleroderma (9% vs 2%,  $p < 0.05$ ) in the late-onset group, whereas in the control patients there was high association with anti-phospholipid syndrome (2% vs 29.4%,  $p < 0.001$ ), the greatest effect is evidenced in joints and myopathies (89% vs 16%,  $p < 0.001$ ) prevalence of late-onset group, nephritis (6.7% vs 62%,  $p > 0.0001$ ) in the control group dominance. SLICC/ACR was lower in the group of late-onset SLE ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Late-onset SLE Venezuelans tend to have a more benign course with less involvement of organs and less organ damage (SLICC/ACR). The significantly higher incidence of arthritis in the presence of RF and anti-RNP can help us differentiate (diagnose) earlier in these patients. Milder disease in postmenopausal patients suggests that estrogen may influence disease activity state.