

PROGRAMA DE APOYO PARA LA FORMACIÓN DE DOCENTES-INVESTIGADORES

- Nombre del programa de posgrado: Maestría en enfermedades autoinmunes y sistémicas.
- Nombre de la Institución: Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas.
- Nombre del beneficiario: Pedro Daniel Delgadillo Benitez.
- Tutor: Dra. Gabriela Ávila Pedretti.
- Título de tesis: Biomarcadores de respuesta a la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide de origen paraguayo.

Introducción

- Las terapias biológicas (TB) han revolucionado el campo terapéutico de la artritis reumatoide (AR), permitiendo un mayor número de pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad. Sin embargo, se ha objetivado que un porcentaje de pacientes no logran el objetivo terapéutico.
- Resulta indispensable la identificación de biomarcadores asociados a la respuesta al tratamiento biológico con el objetivo de instaurar un tratamiento más eficaz e individualizado.

Objetivos

1 - Objetivo general

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

2 - Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y serológicas de los pacientes con AR en terapia biológica.
- Analizar la eficacia de las terapias biológicas según los índices compuestos DAS28, CDAI y SDAI en los pacientes con AR.
- Analizar la respuesta a la terapia biológica a las 12 y 24 semanas de inicio del tratamiento.
- Analizar la asociación entre las variables epidemiológicas, clínicas y serológicas con la respuesta a la terapia biológica en una cohorte de pacientes con AR.

Metodología

- Se realizó un estudio observacional, prospectivo, de corte longitudinal.
- Se incluyeron pacientes en seguimiento regular en el Servicio de Reumatología del HCIPS, de noviembre del 2018 a septiembre del 2019.

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años, de ambos sexos.
- Diagnóstico de AR, según los criterios ACR / EULAR 2010..
- Indicación de inicio de tratamiento con un agente biológico.
- Consentimiento informado.

Tabla 1 - Características clínico - epidemiológicas

Variables	Valor	Variables	Valor
Edad, años	45.4 (± 13.1)	Factor reumatoide	Positivo 41 (74.5 %) Negativo 14 (25.5 %)
Duración de la enfermedad, años	9.36 (± 6.7)	Anti CCP	Positivo 45 (86.5 %) Negativo 7 (13.5 %)
IMC (kg/cm ²)	27.0 (± 6.2)	Erosiones	Sí 24 (66.7 %) No 12 (33.3 %)
Género	Femenino 55 (88.7 %)	Terapia Biológica previa	Sí 9 (14.5 %) No 53 (85.5 %)
Estado civil ^a	Soltero 13 (31.0 %) Casado 29 (69.0 %)	FAME previo	Metotrexate 62 (100.0 %) Leflunomida 56 (90.3 %) Hidroxicloroquina 44 (71.0 %) Azatioprina 6 (9.7 %) Sulfazalazina 5 (8.1 %)
Tabaco ^b	Fumador activo 0 (0 %) Ex fumador 12 (22.2 %) No fumador 42 (77.8 %)	Los valores corresponden a la media con su desviación estándar, y números absolutos con sus porcentajes, según correspondan a cada caso.	Los valores corresponden a las medias con su desviación estándar, y números absolutos con sus porcentajes, según correspondan a cada caso.
Alcohol ^b	No 54 (100%)		
Antecedentes patológicos familiares de enfermedades inmunomediadas ^a	Sí 11 (26.2 %) No 31 (73.8 %)		

Figura 1. Distribución de la población según procedencia

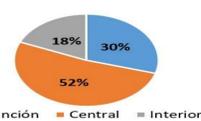


Figura 2. Distribución de la población según escolaridad

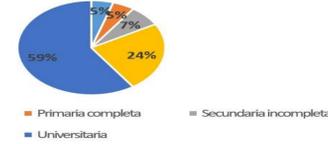


Figura 3. Distribución de la población según IMC

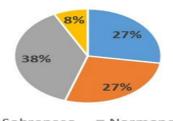


Figura 4. Distribución de la población según terapia biológica actual

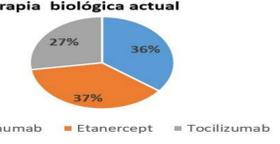


Figura 4. Respuesta al tratamiento según criterios EULAR

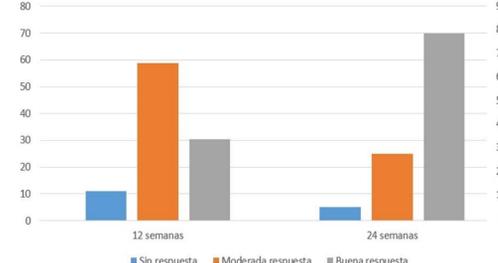


Figura 5. Respuesta al tratamiento según criterios DAS 28

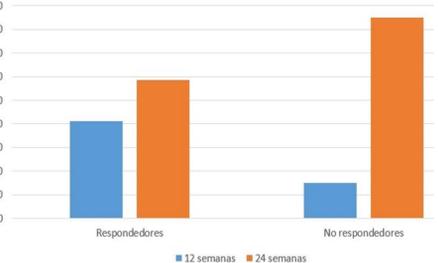


Tabla 2 – Comportamiento de las variables de actividad de la enfermedad

Variables	Válidos n (%)			Media (desviación estándar)			Variación basal - 3 meses	Variación basal - 6 meses
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Media DS	Media DS
NAD	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	9.5 (5.3)	2.8 (3.2)	1.7 (2.6)	-6.5 (4.5)	-7.7 (4.7)
NAT	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	7.2 (4.1)	2.4 (2.7)	1.0 (1.6)	-4.8 (4.4)	-6.3 (4.3)
EVA	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	7.2 (1.9)	3.6 (2.3)	2.6 (1.8)	-3.6 (2.8)	-4.5 (2.9)
VGP	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	7.2 (1.7)	3.4 (2.0)	2.4 (1.6)	-3.8 (2.4)	-4.7 (2.6)
VGM	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	7.0 (1.5)	3.1 (2.0)	2.0 (1.3)	-3.9 (2.2)	-5.0 (2.0)
VSG	57 (91.9%)	50 (80.6%)	45 (72.6%)	37.1 (21.4)	24.5 (15.5)	19.7 (14.4)	-13.3 (19.9)	-17.2 (21.9)
PCR	56 (90.3%)	46 (74.2%)	45 (72.6%)	31.5 (46.8)	9.5 (16.9)	6.5 (10.3)	-15.4 (40.7)	-23.9 (46.0)
CDAI	62 (100.0%)	61 (98.4%)	52 (83.9%)	30.8 (10.1)	11.7 (8.4)	7.1 (5.5)	-19.0 (10.8)	-23.9 (10.6)
SDAI	56 (90.3%)	47 (75.8%)	45 (72.6%)	63.8 (49.0)	19.8 (20.2)	13.7 (12.4)	-34.8 (45.0)	-48.9 (48.9)
DAS28 VSG	57 (91.9%)	50 (80.6%)	44 (71.0%)	5.8 (1.0)	3.6 (1.2)	2.9 (1.1)	-2.1 (1.3)	-3.0 (1.3)
DAS28 PCR	56 (90.3%)	47 (75.8%)	45 (72.6%)	6.1 (1.0)	3.4 (1.5)	3.1 (1.1)	-2.4 (1.6)	-3.0 (1.3)

Válidos n (%): número de pacientes (y porcentaje respecto al total) con un valor válido para cada uno de los tres puntos de seguimiento. Media (DS): Media y desviación estándar de la variable en cada uno de los tres puntos de seguimiento. Variación: Media y desviación estándar de la variación respecto a valor basal a los 3 y 6 meses.

Tabla 3 – Asociación de las variables de actividad de la enfermedad con la respuesta

Variables	Respuesta EULAR 3 meses			Respuesta EULAR 6 meses			Respuesta DAS28 3 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - Valúe	N	OR (IC 95%)	P - Valúe	N	OR (IC 95%)	P - Valúe
VSG basal	46	1.02 (0.99, 1.06)	0.2332	40	0.97 (0.94, 1.01)	0.1654	46	1.03 (0.99, 1.06)	0.1066
VGP basal	46	1.02 (0.70, 1.49)	0.9131	40	0.84 (0.56, 1.25)	0.3813	46	1.63 (1.07, 2.49)	0.0231**
VGM basal	46	0.77 (0.49, 1.20)	0.2470	40	0.87 (0.55, 1.36)	0.5339	46	1.67 (1.05, 2.65)	0.0299**
PCR basal	43	1.00 (0.99, 1.02)	0.5854	37	1.00 (0.99, 1.02)	0.6769	43	1.02 (0.99, 1.05)	0.1459
NAT basal	46	1.05 (0.91, 1.22)	0.4792	40	1.03 (0.88, 1.20)	0.6869	46	1.40 (1.14, 1.73)	0.0016***
NAD basal	46	0.95 (0.83, 1.07)	0.3909	40	0.91 (0.80, 1.04)	0.1604	46	1.19 (1.03, 1.38)	0.0192**
EVA basal	46	1.04 (0.75, 1.44)	0.8217	40	0.70 (0.47, 1.06)	0.0890*	46	1.45 (1.02, 2.05)	0.0373**
DAS PCR basal	43	1.02 (0.52, 1.97)	0.9632	37	0.61 (0.27, 1.34)	0.2167	43	4.02 (1.64, 9.86)	0.0024***
SDAI basal	43	1.00 (0.99, 1.02)	0.7297	37	1.00 (0.99, 1.02)	0.7506	43	1.03 (1.00, 1.06)	0.0641*
CDAI basal	46	0.99 (0.93, 1.05)	0.7662	40	0.97 (0.91, 1.04)	0.4134	46	1.16 (1.05, 1.27)	0.0021***
DAS 28 basal	46	1.10 (0.59, 2.04)	0.7651	40	0.58 (0.27, 1.26)	0.1689	46	3.78 (1.55, 9.21)	0.0034***

N: Número de pacientes que entran en el modelo. OR (IC95%): Odds-ratio con intervalo de confianza. P-Value: Significación estadística.

Tabla 4 – Asociación de las variables clínico - epidemiológicas de la enfermedad con la respuesta

Variables	Respuesta EULAR 3 meses			Respuesta EULAR 6 meses			Respuesta DAS28 3 meses		
	N	OR (IC 95%)	P - Valúe	N	OR (IC 95%)	P - Valúe	N	OR (IC 95%)	P - Valúe
Tocilizumab	46	1.42 (0.37, 5.41)	0.6075	40	0.47 (0.11, 1.95)	0.2967	46	3.67 (0.86, 15.67)	0.0796*
Adalimumab	46	0.31 (0.07, 1.32)	0.1133	40	1.42 (0.31, 6.55)	0.6523	46	0.56 (0.17, 1.85)	0.3389
Etanercept	46	2.25 (0.60, 8.48)	0.2310	40	1.50 (0.36, 6.17)	0.5742	46	0.60 (0.17, 2.13)	0.4300
Escolaridad	32	1.77 (0.62, 5.02)	0.2852	30	0.46 (0.13, 1.70)	0.2468	32	1.01 (0.50, 2.03)	0.9734
Edad	44	1.03 (0.98, 1.08)	0.2684	39	1.09 (1.01, 1.17)	0.0250**	44	1.01 (0.97, 1.05)	0.6945
Biológico previo	45	0.87 (0.15, 5.12)	0.8746	39	0.87 (0.14, 5.54)	0.8825	45	5.40 (0.59, 49.26)	0.1349
IMC sobrepeso	29	0.72 (0.07, 7.66)	0.7854	25	0.81 (0.11, 6.04)	0.8351	29	0.18 (0.02, 1.82)	0.1479
Sexo femenino	46	1.34 (0.13, 14.18)	0.8053	40	1.20 (0.19, 7.64)	0.8469	46	1.47 (0.19, 11.48)	0.7129
Tabaco	38	2.08 (0.29, 14.77)	0.4626	33	2.94 (0.30, 28.89)	0.3547	38	1.41 (0.21, 9.58)	0.7241
Anti CCP	39	0.89 (0.08, 9.77)	0.9233	35	0.00 (0.00, inf)	0.9997	39	1.06 (0.13, 8.38)	0.9568
Factor reumatoide	42	0.73 (0.17, 3.09)	0.6663	37	0.60 (0.10, 3.51)	0.5735	42	2.42 (0.62, 9.49)	0.2055

N: Número de pacientes que entran en el modelo. OR (IC95%): Odds-ratio con intervalo de confianza. P-Value: Significación estadística.

Conclusiones

Las características clínico-epidemiológicas están en relación a todas las características de los pacientes portadores de AR reportadas en la bibliografía y en diferentes registros internacionales de uso de biológicos. Se observó una disminución de las diferentes variables clínicas de actividad de la enfermedad e índices compuestos, con los tratamientos en los diferentes puntos de corte. Se observó un alto porcentaje de respuesta según criterios EULAR y DAS28, a las 12 y 24 semanas de tratamiento. No se observó una relación estadísticamente significativa de las diferentes variables clínico-epidemiológicas analizadas con la respuesta al tratamiento.

Limitaciones del estudio

Escaso tamaño de la muestra
Población mayoritariamente homogénea en relación a las características clínico-epidemiológicas
Periodo de seguimiento corto
Validez analítica: se consideró una variable con validez analítica si hubo al menos 2 valores con más de 7 pacientes

"Este programa de posgrado fue cofinanciado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - CONACYT con recursos del FEEI"