



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**USO DE MARCADORES INFLAMATORIOS COMO  
INDICADORES DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN  
TERAPIA ANTI-TNF EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS, 2018**

**PRESENTADA POR  
VIDIA LUZ LUMBE DIAZ**

**ASESOR  
DR. WILFREDO SALINAS CASTRO**

**HF565>C DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGIA**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

USO DE MARCADORES INFLAMATORIOS COMO INDICADORES DE  
ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE QUE RECIBEN TERAPIA ANTI-TNF EN EL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, 2018

**HF565>C DE INVESTIGACIÓN**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGIA

PRESENTADO POR  
VIDIA LUZ LUMBE DIAZ

ASESOR:  
DR. WILFREDO SALINAS CASTRO

LIMA, PERÚ

2018

## ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	6
1.4.1. Importancia	6
1.4.2. Viabilidad	6
1.5 Limitaciones	7
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>23</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
4.1 Diseño metodológico	26
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Procedimientos de recolección de datos	27
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	28
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>29</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, cuya prevalencia a nivel mundial fluctúa entre 0.5 – 1%,<sup>1</sup> mientras que en América latina fluctúa entre 0.2 – 2.8%<sup>2</sup> y la prevalencia reportada en el Perú es del 0.5%.<sup>3</sup>

Hasta hace más de 30 años, la AR era considerada una enfermedad crónica e incapacitante, con un alto costo en los servicios de salud y reducción significativa de la calidad de vida del paciente. Tanto su evolución como el pronóstico de esta enfermedad, dependen de un tratamiento oportuno y eficaz que se brinde al paciente. Para ello, dentro de las últimas dos décadas, han surgido avances significativos en el campo de la biología molecular e inmunogenética, tanto en AR como en otras enfermedades autoinmunes.

Se han descrito ciertas ventajas del uso de la terapia biológica, sobre los fármacos modificadores de enfermedad convencionales, como son: efectividad, inicio de acción más rápido, buen control de síntomas y disminución significativa de la progresión radiológica de la enfermedad,<sup>4</sup> con el objetivo de controlar la actividad de la enfermedad, evitar el daño articular y/o progresión de la enfermedad. No obstante, los efectos adversos que generan y los altos costos que estos medicamentos demandan, son nuestra principal preocupación,<sup>5</sup> por ende, se han incluido dentro de las guías de práctica clínica, ciertos criterios de elegibilidad para el inicio y el seguimiento del uso de terapia biológica.

Para establecer el inicio de terapia biológica en AR así como el pronóstico y el seguimiento de la misma, se utilizan ciertos indicadores compuestos (CDAI, SDAI, DAS-28), de los cuales el más utilizado e incluido en las guías de práctica clínica, es el índice de actividad enfermedad utilizando el recuento de 28 articulaciones – Disease activity Score (DAS-28)

El DAS-28 incluye 4 variables: número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), valoración global del paciente en una escala del 0 al 10 y reactantes de fase aguda como: PCR o velocidad de sedimentación (VSG), de los cuales un estudio determinó que VSG aporta un 40% a la puntuación final del índice DAS-28<sup>6,7</sup>. Tanto el conteo de articulaciones tumefactas como dolorosas requiere ser realizado por una persona entrenada y además se requiere que los resultados de PCR o VSG sean cercanos al momento de la valoración clínica. Por tanto, el no contar con estos resultados, podría alterar la puntuación final del DAS-28 y por ende llevarnos a tomar decisiones médicas inadecuadas.

En aras de buscar nuevos biomarcadores de actividad de AR, estudios recientes, sugieren utilizar a los marcadores de inflamación como: el índice neutrófilos / linfocitos (INL) así como índice plaquetas / linfocitos (IPL) como indicadores de actividad de enfermedad en AR<sup>8,9</sup>, lo cual puede contribuir a realizar un seguimiento fiable con un instrumento práctico, que no demanda mucho tiempo ni incluye muchas variables para su realización y lo que es importante es de fácil interpretación.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), es considerado uno de los 3 centros de referencia nacional del Perú, que alberga a pacientes de la zona centro, oriental y sur del Perú, cuenta con una Unidad de administración ambulatoria de medicamentos de Reumatología (UNAR), donde los pacientes tanto de AR como otras enfermedades autoinmunes, que requieran terapia biológica y que además hayan sido aprobados por el comité farmacológico del hospital, acuden de forma ambulatoria para recibir la medicación según el esquema de cada medicamento. Previo a la infusión del medicamento cada paciente es evaluado por un médico Reumatólogo mediante una entrevista clínica descarta ciertos signos clínicos que sugieran patologías agudas infecciosas que contraindiquen la administración del fármaco y además, en el caso de AR, realiza los índices de actividad de enfermedad como: CDAI y DAS-28 , los cuales son incluidos en una base de datos electrónica, sin embargo muchas veces estos índices compuestos suelen estar incompletos puesto que no siempre el laboratorio del hospital, cuenta con reactivos para determinar niveles de PCR y/o VSG.

Si bien es cierto en el 2014, se realizó un estudio para ver la respuesta clínica de Infliximab en AR en el HNERM, al momento no se cuenta con estudios que evalúen la utilidad de los marcadores inflamatorios para medir la actividad de enfermedad en pacientes con AR que reciban terapia anti-TNF, lo cual resultaría de gran ayuda en el seguimiento de la enfermedad en este tipo de pacientes, por el alto costo que demanda su uso y al mismo tiempo, podría servir de base a estudios posteriores para establecer la eficacia de estos fármacos.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Pueden los marcadores de inflamación, ser empleados como indicadores de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide, que reciben de terapia anti-TNF en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general:**

Evaluar la utilidad de los marcadores de inflamación para establecer actividad de enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar los valores de los marcadores inflamatorios (índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos) en la población de estudio.
- Establecer la actividad de enfermedad (remisión, baja actividad, moderada, severa) mediante los puntajes compuestos del DAS-28 y el CDAI en la población de estudio.
- Identificar la correlación entre los puntajes de actividad de enfermedad y los valores de los marcadores inflamatorios elegidos.
- Comparar los valores medianos o promedios de los marcadores inflamatorios elegidos entre los diferentes subgrupos definidos según los puntajes de actividad de enfermedad.
- Determinar el mejor punto de corte de cada uno de los marcadores inflamatorios para discriminar remisión/baja actividad versus moderada/alta actividad.

## **1.4 Justificación:**

### **1.4.1 Importancia :**

Considerando que la AR es la segunda patología reumatológica más frecuente que se atiende en el HNERM, y esta genera no solo altos costos en la seguridad social sino también, gran discapacidad en los pacientes que no son diagnosticados y/o tratados oportunamente, o no tienen una buena respuesta clínica a los fármacos convencionales y requieren quizá nuevas alternativas terapéuticas, como la terapia biológica, las cuales requieren vigilancia de sus efectos secundarios y seguimiento estricto de la actividad de la enfermedad.

Por ende, se plantea realizar el presente estudio, con el objetivo de determinar si los marcadores de inflamación como : el índice neutrófilo linfocito (INL) y el índice plaquetas linfocito (IPL), pueden ser usados como indicadores de actividad de la enfermedad en pacientes con AR que reciben terapia biológica, por ser de bajo costo, simple determinación, acceso universal y fácil interpretación, y de determinar su correlación con el DAS-28, podría ayudarnos a tomar decisiones médicas en cuanto a inicio como seguimiento de terapia biológica en AR y además servir de base para desarrollar otros estudios.

### **1.4.2 Viabilidad :**

El presente estudio es viable puesto que el servicio de Reumatología del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, al ser un hospital de referencia nacional, cuenta con Unidad de administración ambulatoria de

medicamentos de Reumatología (UNAR), donde se administran los fármacos biológicos anti-TNF como Infliximab y Etanercept de forma periódica a pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad de terapia biológica, no presenten un proceso neoplásico o proceso inflamatorio o infeccioso que pueda contraindicar la administración de estos medicamentos y además hayan sido aprobados por el comité farmacológico del HNERM. Del mismo modo, contamos con el apoyo del jefe de servicio de Reumatología HNERM y del personal que labora en la UNAR, los cuales colaborarán de forma incondicional y desinteresada. Por último, el presente estudio no presenta conflictos éticos, toda vez que significa un beneficio para el paciente.

## **1.5 Limitaciones**

Dentro de las limitaciones del estudio, tenemos que a pesar del incremento de usuarios con terapia biológica en la UNAR, dentro de los últimos años, aún la población de estudio es pequeña y corresponde a un aproximado de 80 pacientes usuarios de Infliximab y Etanercept, según el registro mensual de pacientes que acuden a la UNAR. Por otra parte, no siempre es factible contar con los valores de PCR y VSG para poder estimar el DAS-28 por ende, en esos casos consideran el CDAI como indicador de actividad ya que este, a diferencia del DAS-28, emplea solo variables clínicas.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes :

Desde el 2015, Uslu y colaboradores,<sup>10</sup> diseñaron uno de los primeros estudios de tipo retrospectivo, que correlacionan los marcadores de inflamación (INL y IPL) con la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28 en pacientes con AR. Dicho estudio se desarrolló entre junio 2012 y marzo 2013 e incluyó a 104 pacientes con AR y 51 controles sanos emparejados por sexo, tanto el hemograma, PCR, VSG, escala visual análoga del dolor (EVA), DAS-28 y características clínicas básicas fueron consideradas en el grupo estudio, en el grupo control se consideraron los mismos parámetros excepto EVA y DAS-28.

Se excluyeron del estudio a pacientes con enfermedades crónicas como: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como pacientes que recibieron terapia con corticoides dentro de los últimos 03 meses. De acuerdo a la actividad de la enfermedad según la puntuación DAS-28, actividad severa ( $\text{DAS-28} > 5.1$ ), actividad moderada ( $3.2 \text{ to } \leq 5.1$ ), actividad baja ( $2.6 \text{ to } \leq 3.2$ ) y remisión ( $< 2.6$ ), fueron clasificados en 02 grupos: el primer grupo incluía pacientes con una puntuación DAS-28 inferior a 2.6 y el segundo grupo incluía pacientes con una puntuación DAS-28 mayor e igual 2.6.

Según los resultados, en el primer grupo, los pacientes tenían un INL de  $1.84 \pm 0.61$  y un IPL de  $119.25 \pm 41.77$ , mientras que los pacientes del segundo grupo

tenían un INL de  $2,29 \pm 0,90$  y un IPL de  $147,28 \pm 56,96$ , considerando un  $p = 0.003$  para INL y un  $p = 0.005$  para IPL, se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Así mismo, IPL fue  $136.50 \pm 53.52$  en el grupo de pacientes y  $114.84 \pm 29.41$  en el grupo de control. INL fue  $2.12 \pm 0.83$  en el grupo de pacientes y  $1.58 \pm 0.57$  en el grupo control. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en INL e IPL entre el grupo de pacientes ( $p \leq 0.0001$ ) y el grupo control ( $p = 0.001$ ). Además, se observó una correlación entre ILR y IPL por DAS-28 ( $r = 0.345$ ,  $P \leq 0.0001$  y  $r = 0.352$ ,  $P \leq 0.0001$ , respectivamente), con lo cual demostraron que tanto INL como IPL podían ser usados para evaluar la actividad de enfermedad en AR. <sup>10</sup>

You-Fan Peng y colaboradores, <sup>11</sup> desarrollaron un estudio de tipo transversal, desarrollado en el hospital de la Universidad Médica de Xinjiang entre el 2013 y 2014, el estudio involucró a 104 pacientes con AR de reciente diagnóstico que cumplían criterios ACR 1987 y 115 controles sanos. Se estableció que tanto INL como IPL, fueron significativamente más altos en comparación con los controles sanos, ( $3,20 \pm 2,06$  frente a  $1.56 \pm 0.47$ ,  $P < 0.01$ ;  $192.85 \pm 101.78$  vs.  $103.49 \pm 28.68$ ,  $P < 0.01$ ) y que además el VSG, FR y IPL se relacionaron con AR, con un  $p > 0.01$ ,  $0.013$  y  $0.007$  respectivamente, en tanto que PCR y INL, no se relacionó con AR.

En Turquía en el 2016, Zengin O. y colaboradores, <sup>12</sup> desarrolló un estudio de tipo retrospectivo, entre mayo 2010 y mayo 2015, con el objetivo de validar el uso del índice neutrófilos linfocitos (INL) y la relación plaquetas-linfocitos (IPL) para AR temprana, así como establecer la relación de entre AR y marcadores de

inflamación en pacientes usuarios de terapia anti-TNF y FARMES. De acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010, se seleccionaron a 205 pacientes con AR, subdividido en 02 grupos de pacientes que recibieron terapia anti-TNF y FARMES por lo menos 6 meses, además se incluyeron 112 pacientes con AR temprana considerando menos 6 meses de enfermedad y 104 controles sanos emparejados por sexo, se subdividió además a los pacientes anti-TNF, FARMES y AR temprana en base a DAS-28, en dos grupos tanto remisión (DAS-28 <2.6) como actividad (DAS-28 >2.6), los resultados de pruebas de laboratorio como hemograma completo y análisis bioquímicos se obtuvieron de registros hospitalarios al azar en el grupo AR y en el momento del diagnóstico en el grupo de AR temprana.

Dentro de los resultados de dicho estudio se encontró INL fue de  $3.15 \pm 2.64$  en el grupo de pacientes AR y AR temprana y  $2.03 \pm 0.94$  en el grupo de control. La proporción media de plaquetas a linfocitos (IPL) fue  $162.39 \pm 107.76$  en el grupo de pacientes AR y AR temprana y  $131.23 \pm 48.09$  en el grupo control, en el grupo de AR hubo una diferencia significativa (ambos  $p < 0.01$ ) entre los pacientes con enfermedad activa y remisión clínica, sin embargo no sucedió lo mismo entre los pacientes con AR temprana, donde se encontró una diferencia significativa para INL ( $p = 0.001$ ) pero no para IPL ( $p = 0.051$ ) entre remisión clínica y actividad de enfermedad, con lo cual concluyen que el uso de INL e IPL es útil para evaluar actividad enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF, sin embargo para el diagnóstico de AR temprana solo es útil el uso de INL mas no IPL.

Del mismo modo, Koiwa M. y colaboradores,<sup>13</sup> realizó un estudio de tipo retrospectivo acerca de la relación de neutrófilos/linfocitos en pacientes con AR tratados con agentes Biológicos que recibieron atención de rutina en la escuela de medicina de Nippon- Japón, para ello se incluyó a 358 pacientes que habían recibido como terapia única de un agente biológico (Etanercept, Infliximab, Aadalimumab, Tocilizumab o Abatacept) durante al menos 6 meses , a los cuales se les determinó tanto el DAS-28 para actividad de enfermedad como hemograma , PCR, VSG y la metaloproteinasa de matriz 3 al inicio y a los 6 meses después de iniciado el tratamiento, al igual que el índice neutrófilos/linfocitos , de los cuales se pudo establecer que INL es un marcador de la actividad de la enfermedad en AR y además puede establecer la eficacia de los agentes biológicos mas no predecir la respuesta de los mismos.

Tekeoğlu İ y colaboradores,<sup>14</sup> desarrollaron un estudio de tipo retrospectivo en 102 pacientes con AR del departamento de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sakarya - Turquía, con el objetivo de investigar la relación existente entre los marcadores hematológicos como: INL, el volumen plaquetario medio (VPM) y los valores de distribución plaquetaria (VDP), se utilizó el DAS-28 como instrumento para medir actividad de la enfermedad, además se registraron datos clínicos y toma de muestra sanguínea para exámenes de laboratorio como recuento celular sanguíneo de glóbulos blancos, neutrófilos y linfocitos, cálculo del índice neutrófilos linfocitos y la construcción de un histograma para determinar marcadores de activación plaquetaria (VPM y VDP) así como la determinación de anti-CCP y marcadores de inflamación (VSG, FR y PCR) , se excluyeron a aquellos pacientes con infección activa, trastorno

cardiológico, metabólico o cardiovascular. Dentro de los resultados encontraron que los valores de VDP no se correlacionaron con las puntuaciones DAS-28 y además no hubo diferencia significativa ( $p=0.124$ ,  $r=-0,055$ ). Por otro lado el valor de VPM y el INL se correlacionan positivamente con las puntuaciones DAS-28, particularmente con INL donde se determinaron valores más altos ( $3,92 \pm 0,31$ ) sobre todo en pacientes con actividad alta, por tanto el valor de VPM podría servir como marcador de remisión de enfermedad en tanto que INL podría servir como marcador de actividad de enfermedad.

Recientemente en 2017, Juping Du y colaboradores,<sup>15</sup> desarrollaron un estudio de tipo retrospectivo que busca la correlación linfocito-monocito (RLM) y actividad de la enfermedad en AR. Se incluyeron a 164 pacientes diagnosticado de AR a partir de enero 2012 a diciembre 2016, en el hospital Taizhou –Zhejiang, luego de excluir a pacientes con historial previo de enfermedades autoinmunes asociadas, cánceres u otras enfermedades inflamatorias crónicas, permanecieron como grupo de estudio 66 pacientes a los cuales se les clasifico según la puntuación DAS28 como grupo de alta actividad ( $DAS28 \geq 5.1$ ), actividad moderada ( $3.2 \leq DAS28 < 5.1$ ) y grupo de baja actividad ( $DAS28 < 3.2$ ), adicionalmente se seleccionaron 02 grupos control uno de ellos estaba integrado 163 pacientes con osteoartrosis y 131 controles sanos, los cuales fueron reclutados aleatoriamente para el estudio, usaron la prueba de rango de Spearman y otros marcadores inflamatorios como: PCR, VSG, IPL, la relación linfocito monocitos (RLM) y factores relacionados con el sistema inmune (C4, IgA e IgM) para correlacionar RLM con actividad de la enfermedad mediante DAS28, con lo cual pudieron determinar que RLM disminuida se asocia con un mayor índice de actividad AR

( $p=0.012$ ) y además, se relaciona inversamente proporcional con los marcadores inflamatorios utilizados en el presente estudio así como los factores relacionados con el sistema inmune, sin embargo se correlacionaron directamente con la hemoglobina, albúmina. Asimismo, pudieron establecer que la RLM tiene una especificidad del 82,82% y una sensibilidad del 45.45%, por tanto concluyen que la RLM podría utilizarse para distinguir los pacientes con OA de los pacientes con AR y además servir como marcador inflamatorio para establecer la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.

## **2.2 BASES TEÓRICAS :**

### **ARTRITIS REUMATOIDE:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad, crónica, sistémica, progresiva de tipo inflamatoria, que afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales. Dentro de los 10 a 20 años, de iniciada la enfermedad, en los pacientes que no controlan o no responden adecuadamente al tratamiento, se producen erosiones óseas y condrales que conllevan a la destrucción estructural de las articulaciones, comprometiendo así, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.<sup>16</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA:**

Existe una heterogeneidad epidemiológica a nivel mundial con respecto a los países desarrollados vs los países no desarrollados. Se ha descrito una prevalencia del 1% en pacientes caucásicos <sup>17</sup>, sin embargo en América latina, la prevalencia es de y en el Perú 0.51% <sup>18</sup>. En cuanto al género, se ha visto que, es más común en mujeres en relación con los varones, en una

proporción de 2-3/1 <sup>19</sup>, probablemente por la influencia negativa de los estrógenos sobre las células T, además se han encontrado receptores de estrógenos en las células sinoviales <sup>20</sup> lo cual podría explicar la mayor prevalencia en el género femenino.

La AR puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, su pico de inicio está entre los 50 y 75 años, con mayor prevalencia en mujeres mayores de 65 años, de hasta en un 5%.

El consumo de tabaco es un factor predictor de riesgo en AR y según un estudio retrospectivo desarrollado por Karlson EW en el año 1999, sobre la asociación del uso del consumo de tabaco con el riesgo de desarrollo de AR en mujeres, un dato interesante fue que asoció el riesgo de desarrollo de AR en mujeres, con el tiempo de uso tabaco mas no con la cantidad de cigarrillos al día. <sup>21</sup>

### **MANIFESTACIONES CLINICAS:**

La característica clínica principal de la AR, es la presencia de poliartritis simétrica, crónica (mayor de 6 semanas de duración), de inicio insidioso (50-70%), caracterizado por: rigidez matutina mayor de 1 hora de duración , dolor y tumefacción de articulaciones pequeñas <sup>22</sup>, sin embargo, también existen otras formas de inicio de AR, como el compromiso monoarticular, que compromete las rodillas hasta en un 50%, y el reumatismo palindrómico, caracterizado por la presencia súbita y autolimitada de la tumefacción y eritema articular, de los cuales un 30-50% progresan a AR. <sup>23</sup>

### **Características compromiso articular:**

Las articulaciones frecuentemente comprometidas en AR, son las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, metatarsofalángicas y hombros <sup>24</sup>. La tumefacción articular puede deberse al derrame articular o a la hipertrofia sinovial conocida como “pannus”, la cual traduce enfermedad avanzada y conlleva a destrucción articular. Por otro lado, la rigidez matutina es una característica común y clínicamente importante en pacientes con AR activa y se define como “*dificultad para movilizar las articulaciones luego de permanecer en reposo por un tiempo prolongado, y mejora con la actividad*” <sup>25</sup> y se asocia con mayor grado de discapacidad laboral.

### **MARCADORES BIOLÓGICOS EN AR:**

Los marcadores biológicos (biomarcadores), son características clínicas (sangre, líquido articular, entre otros) que son consideradas como indicadores objetivos tanto de diagnóstico como de pronóstico de una patología <sup>26</sup> en el caso de AR tenemos diferentes biomarcadores tanto para el diagnóstico como para evaluar la actividad y pronóstico de la enfermedad.

- **BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO EN AR:**

Los principales biomarcadores, utilizados para el diagnóstico de AR son, tanto el factor reumatoide (FR) como el anticuerpo contra péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), la positividad de cualquiera de ellos, pueden predecir los peores resultados funcionales como la progresión del daño estructural, sin embargo, ninguno tiene la especificidad suficiente para establecer el diagnóstico de AR.

**Factor Reumatoide (FR):** Es un anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la Inmunoglobulina G, con una sensibilidad que oscila entre 26 y 90% <sup>27</sup>, sin embargo tiene una especificidad relativamente baja, puesto que su positividad se relaciona además de AR con otra variedad de trastornos reumáticos (Lupus eritematoso sistémico, Sd Sjogren, Polimiositis o dermatomiositis, entre otros), otras enfermedades infecciosas y personas sanas. <sup>28</sup>

La positividad del FR puede jugar un rol importante en el valor pronóstico en AR, puesto que se ha relacionado con enfermedad articular severa y manifestaciones extraarticulares más agresivas, en contraste con los pacientes que son AR seronegativos. <sup>29</sup> El título de FR puede variar durante la evolución de la enfermedad e incluso disminuir en el caso de pacientes con AR que reciban un tratamiento efectivo, sin embargo esta variación no se correlaciona con la actividad de la enfermedad

**Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP):**

Es una prueba útil en el diagnóstico de AR temprano, tiene una sensibilidad aproximada del 50 a 75% y a diferencia del FR, tiene una especificidad relativamente alta de más del 90%.<sup>27, 30,31</sup>.

**CLINIMETRIA:**

En AR, es importante el uso de instrumentos confiables, reproducibles y de aplicación sencilla, que nos permitan clasificar, medir la actividad de la enfermedad y compararla durante el seguimiento de la enfermedad, con el fin de tomar decisiones terapéuticas oportunas que permitan modificar la historia

natural de la enfermedad. En este sentido, el *Colegio American de Reumatología – American College of Rheumatology (ACR)* en 1987 <sup>32</sup> y la *liga Europea de Reumatismo – European League Against Rheumatism (EULAR)* en 2010 <sup>33</sup>, propusieron criterios de clasificación para el diagnóstico de AR y medidas de evaluación de actividad de la enfermedad, progresión radiológica, en las cuales se incluyen criterios clínicos: conteo de articulaciones dolorosas y tumefactas en base al recuento de 28 articulaciones, la evaluación global de la intensidad y estado general de la enfermedad por el paciente y el médico), criterios laboratoriales (reactantes de fase aguda: PCR. VSG), lo cual se encuentra validado y empleado de manera confiable en ensayos clínicos <sup>34, 35,</sup>  
<sup>36</sup>.

#### **INDICES DE ACTIVIDAD EN AR:**

Con la intención de lograr una mayor uniformidad en cuanto a la evaluación de los pacientes con AR, se propusieron la aplicación de índices compuestos para la evaluación de la actividad de la enfermedad y autocuestionarios que permitan documentar el estado clínico del paciente y como la enfermedad afecta en su vida diaria, pudiendo predecir la discapacidad que genera la enfermedad así como los costos que esta demanda.<sup>37</sup>

#### **VARIABLES INDIVIDUALES DE LA ACTIVIDAD ENFERMEDAD:**

Los indicadores de actividad de la enfermedad en AR, incluyen variables clínicas, laboratoriales y auto informe del paciente que reflejan individualmente, tanto la actividad como el progreso de la enfermedad y forman parte de los índices compuestos de actividad en AR.

- **RECUESTO ARTICULACIONES TUMEFECTAS Y DOLOROSAS:**

El recuento articular incluye la evaluación de 28 articulaciones dentro de las cuales considera: 10 metacarpofalángicas (MCF) y 10 interfalángicas proximales (IFP) en manos, 02 muñecas, 02 codos, 02 hombros y 02 rodillas y excluye a las articulaciones tanto del pie como del tobillo debido a que la interpretación de la tumefacción y la sensibilidad de estas articulaciones se encuentra alterada en otros trastornos distintos a AR.<sup>34 36</sup>, sin embargo ello no significa que estas articulaciones estén exentas de evaluación por parte del clínico.

Durante la evaluación clínica se valoran dos características: 1) tumefacción y/o derrame articular evidente y/o palpable y 2) dolor a la digito presión articular, luego de ejercer un peso aproximado de 4kg.

- **DOLOR:**

El dolor es un síntoma subjetivo que por lo general se valora mediante una escala análoga visual (EVA),<sup>36</sup> la cual utiliza una línea horizontal de 100mm con una escala del 0 al 100, donde los pacientes indican el grado de dolor percibido dentro de la última semana, calificando como 0 cuando “no hay dolor” y 100 cuando el “dolor es insoportable”, existen otras variantes que también se consideran sensibles al cambio y fiables, como la escala visual análoga numérica (que incluye una escala del 0 al 10) y escalas categóricas (como por ejemplo, escala Likert ).

- **APRECIACIÓN GLOBAL PACIENTE Y DEL MÉDICO DE ACTIVIDAD ENFERMEDAD:**

La apreciación global del paciente (AGP) se considera una medida subjetiva percibida por el paciente, luego de hacerle la típica pregunta: *“Considerando todas las formas en que su artritis lo ha afectado, ¿cómo siente que es su artritis hoy en día?”* y por lo general el paciente pondera esta valoración en base al dolor <sup>38</sup>. En tanto que, la apreciación global del médico (AGM) es una valoración tanto subjetiva como objetiva del médico con respecto a la enfermedad del paciente. Ambas valoraciones se evalúan de forma similar al EVA en una escala el 0 al 10.

- **REACTANTES FASE AGUDA:**

Tanto la proteína C reactiva (PCR), como la velocidad de sedimentación (VSG), son reactantes de fase aguda, considerados como las medidas más objetivas, de la actividad de la enfermedad en AR y se correlacionan bien con los índices de actividad de la enfermedad y la progresión imagenológica del daño articular. <sup>39 40</sup>. Estas pruebas son relativamente baratas, de las 02 pruebas, el PCR es el que mejor refleja la cascada inflamatoria que se desarrolla durante la actividad de AR, sin embargo su disponibilidad es variable.

- **MARCADORES INFLAMATORIOS:**

En pacientes con AR, la activación de los neutrófilos, producto de la exposición del líquido sinovial a las citoquinas inflamatorias, el factor reumatoide y los complejos inmunes, genera destrucción del cartílago articular, <sup>41,42</sup> la identificación de neutrófilos activados, tanto en el

líquido como el tejido articular, respaldan su participación en la patogénesis de AR. Sin embargo, la mejoría clínica y la remisión de AR se han asociado con los cambios en la adhesión de los neutrófilos y la quimiotaxis de los mismos hacia el líquido sinovial.<sup>43</sup>

Aunque la patogénesis de la activación de los neutrófilos esté sustentada, la patogénesis de la linfopenia aún no es muy clara. Un estudio demostró que a pesar de lograr cambios en la actividad de la enfermedad, al menos un 15% de estos pacientes cursan con linfopenia, probablemente porque los linfocitos T se encuentran adheridos en la membrana sinovial y no hay muchos linfocitos circulantes<sup>44</sup>

Algunos estudios previos han demostrado la significancia clínica de los marcadores inflamatorios como: el índice neutrófilos linfocitos (INL) y el índice plaquetas linfocitos (IPL) como predictores de respuesta y pronóstico en pacientes con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, enfermedades neoplásicas, entre otros.<sup>45</sup> Recientemente se ha probado su utilidad en enfermedades autoinmunes como AR, un estudio desarrollado en pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica encontró que el INL es mayor en AR (2.12) que en sujetos sanos (0.83) y se correlaciona con el DAS-28, (USLU) sin embargo al momento no se ha establecido un punto de corte para diferenciar remisión de actividad de enfermedad.

## INDICES COMPUESTOS DE ACTIVIDAD:

- **DAS-28 (Disease Activity Score):** El desarrollo del índice de actividad DAS-28, fue desarrollado por Prevoo y col<sup>35</sup>, fue un aporte significativo porque *proporcionó un puntaje global sumativo y continuo para la actividad de la enfermedad* y combina mediante un cálculo matemático, el conteo de articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT) de 28 articulaciones evaluadas, incluye también el valor del VSG en mm/1<sup>o</sup> hora y la evaluación visual analógica (EVA) global del paciente de cómo afecta la enfermedad en su vida diaria, en una escala del (0 al 100mm).

$$\text{DAS28} = [0.56 \times \sqrt{\text{NAD}(\text{conteo de } 28)} + 0.28 \times \sqrt{\text{NAT}(\text{conteo de } 28)} + 0.7 \times \ln \text{VSG} + 0.014 \times \text{EVA Global Paciente}]$$

Los puntos de corte establecidos para el DAS-28 PCR son:

Enfermedad muy activa >5.1, actividad moderada >3.2 y ≤5.1 y baja actividad ≤3.2. Se considera una variación significativa, un cambio en el valor del DAS-28 de 1.2 con respecto al DAS inicial.

Se establecieron los criterios de respuesta EULAR en base a los valores de mejoría en el DAS28, dentro de los cuales se considera buena respuesta a una variación del DAS28 > a 1.2 si el valor basal era <3.2. Respuesta moderada con una variación entre 1.2 y 0.6 si el DAS28 anterior era <5.1 y ausencia de respuesta cuando la variación es ≤0.662.<sup>46</sup>

- **SDAI (SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX):** Fue desarrollado por Smolen y col <sup>47</sup>, a diferencia del DAS-28, incluye cálculo simple, considera: NAD y NAT (recuento 28 articulaciones), evaluación global por el paciente (EGP) como por el médico (EGM), ambos en una escala de (0 a 10cm) y el valor PCR (en mg/ml).

$$\text{SDAI} = \text{NAT} + \text{NAD} + \text{EGP (0-10)} + \text{EGM (0-10)} + \text{PCR (mg/dl)}$$

Los puntos de corte para el SDAI fueron: actividad severa >26, actividad moderada 11-26 y actividad leve 3.3-11 y remisión <= 3.3; sin embargo, estos puntos de corte se basaron solo en la opinión de expertos y requieren el valor de PCR, que muchas veces puede no estar disponible.

- **CDAI (CLINICAL DISEASE ACTIVITY INDEX):** Es un índice de actividad basado en criterios clínicos únicamente, de fácil desarrollo que demostró buena correlación con DAS-28 y SDAI. Fue desarrollado por Alrtaha y col <sup>48</sup> e incluye: NAD y NAT (recuento 28 articulaciones), evaluación global por el paciente (EGP) como por el médico (EGM), ambos en una escala de (0 a 10cm).

$$\text{CDAI} = \text{NAT} + \text{NAD} + \text{EGP (0-10)} + \text{EGM (0-10)}$$

Los puntos de corte para CDAI, consideran: actividad severa >22, actividad moderada 10-22, actividad leve 2.8-10 y remisión <= 2.8; sin

embargo estos puntos de corte, aún no han sido validados, no tiene criterios de respuesta y tampoco se han correlacionado con el daño imagenológico y el valor predictivo a largo plazo.

### **CAPACIDAD FUNCIONAL:**

Para poder medir la calidad de vida y el impacto que generan las enfermedades crónicas a largo plazo, se desarrolló un cuestionario de evaluación de la salud – Health Assessment Questionnaire (HAQ) <sup>49</sup>, el cual consta de un autocuestionario que evalúa la capacidad funcional del paciente, durante la última semana, consta 20 preguntas distribuidas en 8 categorías que incluyen: vestimenta, alimentación, levantarse, caminar, higiene, alcanzar y coger objetos y otras actividades , cada pregunta consta de 4 alternativas en una escala del 0 al 3, donde 0 significa “sin dificultad” y 3 significa “imposibilidad a hacerlo”, tomándose en cada categoría la puntuación más alta. El puntaje final resulta del valor promedio de las 8 categorías y varía de 0 a 3 donde, 0 denota sin discapacidad y 3 denota discapacidad severa.

Se recomienda realizar dicho cuestionario de forma trimestral con la intención de realizar seguimiento a la evolución del paciente <sup>50</sup>, una variación de 0.25 con respecto a la puntuación final previa, se considera significativa.

El HAQ, si bien es cierto se considera uno de los instrumentos más completos, orientado al paciente, válido y fiable para evaluar la efectividad en ensayos clínicos y tomar decisiones en salud, cuenta también con ciertas limitaciones, puesto que no valora la discapacidad asociada al compromiso de órganos sensoriales o compromiso psiquiátrico y no mide directamente la satisfacción del paciente. <sup>51</sup>

### **2.2.1 TRATAMIENTO:**

El manejo de la artritis reumatoide, está enfocado en la prevención de daño articular, control de la sinovitis y lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad de manera oportuna y sostenida.

Para ello se han establecido estrategias de manejo en AR, en los cuales incluyen ciertos principios como: el diagnóstico precoz, evaluación por un experto, uso temprano de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs), control y seguimiento estricto de la actividad de la enfermedad y el uso de agentes antiinflamatorios (antiinflamatorios no esteroideos y corticoides a dosis baja) como terapia complementaria. <sup>52</sup>

#### **TERAPIA FARMACOLÓGICA:**

- **CORTICOIDES:**

Los corticoides juegan un rol importante y controversial en el manejo de AR. Algunos estudios han demostrado que el uso de corticoides en AR, tienen un efecto inmuno-modulador, que induce a la remisión clínica de la enfermedad, con consecuente mejoría calidad de vida y retardo en la progresión radiológica, <sup>53</sup> sin embargo los efectos secundarios que estos generan, han propiciado opiniones controversiales por lo que ha sido necesario desarrollar estrategias que optimicen los beneficios y minimicen los efectos secundarios.

El mecanismo por el cual los corticoides retardan la progresión radiológica e inducen a remisión clínica, es porque inhiben la

producción de citoquinas proinflamatorias que activan a los osteoclastos por la activación de NFκB. Un estudio desarrollado en Holanda por Bakker y colaboradores, intentó demostrar si desde el inicio de terapia de AR temprana, el uso de metrotexate en combinación con prednisona 10mg/día con estricto control de AR, tiene las verdaderas propiedades inmunomoduladoras que inhiban el daño articular erosivo. Luego de 02 años de seguimiento consecutivo de la enfermedad, se logró demostrar que esta combinación terapéutica indujo a la remisión sostenida de la enfermedad e impidió la adición de ciclosporina y/o el uso de terapia biológica.<sup>54</sup>

- **FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARMEs):**

El uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, deben iniciarse inmediatamente se realice el diagnóstico de AR, independiente del tiempo de duración de la enfermedad, pero idealmente dentro de los 2 a 4 meses de iniciados los síntomas<sup>55</sup>.

Los FARMEs tradicionales incluyen:

- **METROTEXATE (MTX):** Es un anti metabolito del ácido fólico que interrumpe la proliferación celular, considerado la piedra angular del tratamiento de AR, usualmente de primera elección , tanto como monoterapia o terapia combinada con otros FARMEs o terapia biológica , debido a su bajo costo y posibilidad de uso a largo plazo<sup>56 57</sup> .

- **SULFASALAZINA (SSZ):** Es un fármaco compuesto, formado por Sulfapiridina que es un antibiótico y ácido salicílico que es un anti inflamatorio. Habitualmente se usa como parte de la triple terapia cuando se usa en combinación con Hidroxicloroquina (HCQ) y metotrexate (MTX), con una tasa de respuesta similar a la terapia biológica. Además SSZ puede usarse durante el embarazo sin complicaciones y como monoterapia puede incluso retardar la progresión radiológica, sin embargo su pobre tolerancia ha demostrado que luego de los 02 años de uso, una tercera parte de los pacientes abandona el tratamiento, por tanto se sugiere iniciar con una dosis de 500mg/día e incrementar progresivamente 500mg/semana hasta llegar dosis tope de 2gr/día.<sup>58 59</sup> Así mismo puede ser usada en combinación con la terapia biológica, especialmente con los anti-TNF (Etanercept), pero se obtienen mejores resultados cuando se asocia con anti-TNF y MTX a la vez.<sup>60 61</sup>
- **LEFLUNOMIDA:** Es un pro fármaco, derivado de isoxasol con acción sobre una enzima que participa en la síntesis de novo de las pirimidinas, e inhibe la activación y proliferación de linfocitos T y B.<sup>62</sup> Es eficaz como monoterapia en enfermedades inflamatorias como AR y espondilo artropatías, sin embargo tiene como efectos secundarios a la toxicidad de la medula ósea y hepatotoxicidad, lo cual pueden limitar su uso, sin embargo

estos efectos adversos suelen ser reversibles tras la suspensión y/o disminución de la dosis. Puede ser usado en combinación con los anti-TNF con eficacia comparable al metotrexate.

- **OTROS:** Existen otros fármacos como las sales de oro, azatioprina y la ciclosporina, sin embargo cumplen un rol limitado en el tratamiento de AR.

- **TERAPIA BIOLÓGICA:**

Desde la década de los años 90, la terapia biológica supone un avance importante en los esquemas de tratamiento de AR y otras enfermedades autoinmunes de tipo inflamatorio, con el fin de bloquear diferentes blancos específicos que participan en la respuesta inmune y cascada inflamatoria, con la consecuente disminución o supresión de inflamación articular, control de actividad de la enfermedad. Actualmente existen distintos tipos de terapia biológica en AR, sin embargo por necesidad del estudio, abordaremos específicamente el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

## **INHIBIDORES BIOLÓGICOS DE CITOCINAS**

- **Antagonistas del Factor Necrosis Tumoral (anti-TNF):**

El FNT es una citoquina pro inflamatoria, liberada por linfocitos T, macrófagos y monocitos activados desempeña un rol importante en la patogenia de AR,<sup>63 64</sup> porque no solo se produce en exceso sino que además, estimula a otras citoquinas a perpetuar la respuesta inflamatoria en pacientes con AR. En este sentido, diversos estudios han demostrado que el bloqueo de FNT mejora los síntomas<sup>65</sup> y detiene la actividad de la enfermedad, con la consecuente disminución de daño estructural articular.

Actualmente en la práctica clínica, en nuestro hospital, tenemos autorizado el uso de 3 anti-TNF: ETANERCEPT, INFLIXIMAB y ADALIMUMAB, sin embargo de ellos, los más utilizados son Etanercept e Infliximab,

**ETANERCEPT:** Considerada una proteína soluble de fusión, compuesta por dos receptores p75 del FNT-  $\alpha$  unidos a una porción de la IgG humana (IgG1), esta proteína se encarga de inhibir tanto al FNT- $\alpha$  como al FNT- $\beta$ , evitando la interacción con sus respectivos receptores. Su utilidad ha sido demostrada AR y en otra formas de artritis inflamatoria, su administración es sencilla vía subcutánea en dosis de 25mg 02 veces por semana sin embargo ha demostrado mayor efectividad la administración de una dosis estándar de 50mg/semanal<sup>66</sup>.

**INFLIXIMAB:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico, es decir tiene un componente murino y una región constante humana, que

neutraliza de forma irreversible al FNT, impidiendo la unión de este con su receptor. Además se ha descrito en la literatura, que a través de citotoxicidad dependiente del complemento, tiene la capacidad de eliminar a aquellas células que expresan FNT- $\alpha$  <sup>67 68</sup>. Su utilidad ha sido descrita tanto para artritis de tipo inflamatorias y a diferencia de Etanercept se ha demostrado su eficacia en enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La dosis requerida para AR es 3-5mg/kg vía endovenosa en la semana 0, 2 y 6, posteriormente la administración es cada 8 semanas <sup>69</sup>.

### **2.3 Definición de términos básicos:**

- **Artritis Reumatoide:** Enfermedad crónica autoinmune que causa dolor, inflamación, rigidez y daño estructural articular con consecuente pérdida de la función articular.
- **NAD:** Número de articulaciones dolorosas a la palpación de las 28 articulaciones evaluadas
- **NAT:** Número de articulaciones tumefactas de las 28 articulaciones evaluadas
- **Apreciación Global del paciente:** apreciación subjetiva del paciente de cómo le afecta su enfermedad en su vida cotidiana, en una escala numérica del 1 al 10
- **Apreciación global del médico:** apreciación subjetiva del médico sobre la enfermedad del paciente, en una escala numérica del 1 al 10
- **PCR:** Proteína C reactiva es un reactante de fase aguda, que se incrementa (>1mg/dl) en respuesta a inflamación y/o infección.

- **VSG:** Velocidad de sedimentación es una prueba diagnóstica de laboratorio inespecífica, que se eleva en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y/o neoplásicos
- **DAS-28 PCR:** Instrumento simplificado en base a NAD, NAT, AGP y valores de PCR, útil para valorar la actividad de enfermedad en artritis reumatoide.
- **DURACION DE LA ENFERMEDAD:** tiempo en meses, que transcurre desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta la actualidad.
- **TERAPIA BIOLÓGICA:** Fármacos que tienen la capacidad de estimular y/o restaurar la capacidad del sistema inmune implicado en la etiopatogenia de diferentes enfermedades de etiología autoinmune, neoplásicas dentro de otras.
- **TERAPIA anti-TNF:** Son fármacos biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral basada en la inhibición selectiva de las distintas vías del sistema inmune y son usados para tratar a pacientes con artritis de tipo inflamatoria, dentro de ellos se consideran a Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación Hipótesis:

**Ho:** El índice neutrófilo linfocito elevado y el índice de plaquetas linfocito, no son útiles para establecer actividad de la enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

**Hi:** El índice neutrófilo linfocito elevado y el índice de plaquetas linfocito, son útiles para establecer actividad de la enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### 3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE SEGÚN SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	VALOR DE CATEGORÍAS
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento de una persona hasta la actualidad	Cuantitativa	Años de vida	Discreta	>18 años	
Sexo	Género sexual	Cualitativa	Género según DNI	Dicotómica	Masculino Femenino	1 2
Años de evolución de enfermedad	Tiempo transcurrido entre diagnóstico AR y el inicio tratamiento anti-TNF	Cuantitativa	Tiempo en años	Discreta	NA	
Tipo de anti-TNF	Terapia anti-TNF que recibe	Cualitativa	Registro de tratamiento UNAR		Infliximab Etanercept	1 2
Tiempo de uso de terapia anti-TNF	Número de meses que recibe la medicación de forma continua	Cuantitativa	Tiempo de uso en meses	Discreta	< 3 meses 3-6 meses 6 -12 meses >12meses	1 2 3 4
Articulaciones tumefactas	Número de articulaciones con incremento de volumen de las 28 articulaciones evaluadas	Cuantitativa	Nº de articulaciones con aumento volumen informada por médico evaluador	Discreta	0-1 Monoartritis 2-3 Oligoartritis 4 -28 Poliartritis	1 2 3
Articulaciones dolorosas	Número de articulaciones dolorosas de las 28 articulaciones evaluadas	Cuantitativa	Nº de articulaciones dolorosas informada por el medico evaluador	Discreta	0-1 dolor Monoarticular 2-3 dolor Oligoarticular 4 -28 dolor Poliarticular	1 2 3
PCR	Reactante de fase aguda	Cuantitativa	Valor de Proteína C reactiva	Continua	Positivo $\geq 1$ Negativo $<1$	1 2
Valoración global del paciente	Cuantificación subjetiva del paciente sobre actividad de su enfermedad	Cuantitativa	Escala del 0 al 10	Discreta	0 – No ay actividad de enfermedad 10 – la actividad de enfermedad es máxima	1 - 10
Valoración global del médico	Cuantificación subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad del paciente	Cuantitativa	Escala del 0 al 10	Discreta	0 – No ay actividad de enfermedad 10 – la actividad de enfermedad es máxima	1 – 10
DAS-28	Escala de puntuación de actividad de enfermedad en AR	Cuantitativa	Puntuación DAS-28	Continua	< 2.6 Remisión $\geq 2,6$ a <3,2 Baja Actividad $\geq 3,2$ a < 5.1 Moderada Actividad $\geq 5.1$ Severa Actividad	1 2 3 4
Puntaje CDAI	Escala de puntuación de actividad de enfermedad en AR	Cuantitativa	Puntuación CDAI	Continua	< 2,8 Remisión $\geq 2,8$ a <10 Baja Actividad $\geq 10$ a < 22 Moderada Actividad $\geq 22$ Severa Actividad	1 2 3 4
Índice NL	Relación entre neutrófilos con linfocitos absolutos	Cuantitativa	Valor numérico	Continua	Remisión < 2.5 Actividad $\geq 2.5$	1 2
Índice PL	Relación entre plaquetas con los linfocitos absolutos	Cuantitativa	Valor numérico	Continua	Remisión < 120 Actividad $\geq 120$	1 2

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 DISEÑO METODOLÓGICO:**

Estudio de tipo observacional, transversal y analítico.

### **4.2 DISEÑO MUESTRAL:**

#### **4.2.1 Población:**

Se considerará a todos los pacientes con AR que reciban terapia biológica anti-TNF (Infliximab o Etanercept), de forma ambulatoria en la UNAR del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Esta población corresponde a una población cautiva aproximadamente de 80 pacientes que acuden de forma periódica a recibir su medicación, como parte de la atención regular son sometidos a una evaluación física por parte de un médico reumatólogo con el fin de descartar situaciones agudas infecciosas que contraindiquen la administración del fármaco

#### **4.2.2 Diseño muestral:**

Diseño muestral no probabilístico por conveniencia

#### **Tamaño Muestral:**

El estudio no se trabajará con muestra por el contrario según el diseño muestral, se considerará a todos los pacientes que reciben terapia anti-TNF (Infliximab o Etanercept) que se reciban tratamiento ambulatorio en el servicio de Reumatología del HNERM y además no tengan contraindicación para recibir dicho fármaco.

#### **4.2.3 Criterios de Selección:**

##### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de AR que se atienden en la UNAR del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Pacientes que cumplan con criterios de ACR 2010 para diagnóstico de Artritis Reumatoide
- Pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad para recibir terapia anti-TNF (ETANERCEPT o INFLIXIMAB) como primera terapia biológica, autorizado por el comité farmacológico
- Edad  $\geq$  18 años

##### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes con historia de neoplasia cualquier origen
- Pacientes con antecedente de Insuficiencia cardiaca, enfermedad neurológica desmielinizante, infección crónica hepatitis B y/o enfermedad inflamatoria intestinal, según historia clínica.
- Pacientes con fiebre y/o sospecha de infección activa por bacterias, virus, hongos o parásitos que contraindiquen la infusión de terapia biológica.
- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis activa y/o Tuberculosis latente que no hayan recibido quimioprofilaxis.
- Pacientes con historial de cirugía y/o traumatismo dentro de los 3 meses previos.
- Pacientes con antecedente de otra Enfermedad reumatológica sobrepuesta al Dx.AR.

- Ausencia de resultado de Hemograma y/o PCR registrado, en los últimos 10 días previos a la evaluación.

#### **4.3 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS:**

- Obtenidos los permisos se coordinará con los servicios de Reumatología y UNAR del HNERM para la autorización respectiva del trabajo.
- Se coordinará con la oficina de Informática del HNERM para obtener la base de datos de pacientes usuarios de terapia anti-TNF (Etanercept e Infliximab) y se seleccionará a los pacientes con diagnóstico de AR, una vez identificados los pacientes se procederá a la recolección de datos.
- La recolección de datos será realizada por el personal médico de UNAR, en base al Manual de procedimientos de administración de terapia biológica del servicio de Reumatología del HNERM, según el cual, una vez de que el paciente acude a su cita regular en UNAR, es evaluado por un médico reumatólogo, el cual realizará una entrevista estructurada (ver ANEXO II) y verificará según anamnesis y examen físico, que el paciente se encuentre estable y libre de un proceso infeccioso activo que contraindiquen la administración del fármaco.

Posteriormente, autoriza e indica al personal de enfermería la administración del fármaco según el esquema indicado en la historia clínica, una vez concluida la infusión y/o aplicación del fármaco , verifica la situación clínica del paciente durante 30 minutos por la probable aparición de efectos secundarios y si es el caso, realiza la clinimetría respectiva (NAT, NAD, EGP, EGM, EVA) y cuestionarios de salud (HAQ), verifica en el sistema si el paciente tiene exámenes auxiliares de rutina (Hgma/ PCR/

VSG) solicitados previamente y/o de lo contrario, de ser necesario, genera una nueva orden con fecha próxima a la siguiente cita .

Anota el procedimiento en el parte respectivo, en el cuaderno de procedimientos y en el sistema de gestión hospitalario del HNERM.

Cabe recalcar, que por factibilidad del estudio, tanto la clinimetría como la solicitud de exámenes auxiliares se realizarán a todos los pacientes, en una una de sus citas dentro de los meses establecidos por el estudio, toda esta información será llevada a una hoja de cálculo de Microsoft-Excel® para ser almacenada como información magnética.

Adicionalmente, se tendrá en cuenta los horarios establecidos para cada medicamento, en el caso de Etanercept las citas son de lunes a viernes y en el caso de Infliximab se realizan los días vienes.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Para las variables numéricas como edad, NAT, NAD, EGP, EGM, EVA, PCR, VSG, se determinará la media y su respectiva desviación estándar, las variables categóricas como el nivel de actividad de enfermedad DAS-28, CDAI, INL e IPL serán valoradas en porcentajes. Para determinar la correlación entre los puntajes de actividad de enfermedad y los niveles de los marcadores inflamatorios usaremos los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según la normalidad de los datos. Para comparar los valores de los marcadores inflamatorios entre los subgrupos según actividad de enfermedad se usará la prueba de ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis. Para determinar el mejor punto de corte de los marcadores inflamatorios para predecir remisión/baja actividad realizaremos la evaluación de la curva ROC

y el cálculo de los correspondientes valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.

#### **4.5 Aspectos éticos**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, este estudio no presenta conflictos éticos y se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la aprobación y autorización del Comité de Ética e Investigación del HNERM.
- El manejo de la historia clínica y demás información recolectada se realizará bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización del comité de ética e investigación del HNERM.
- Los resultados se publicarán en revistas médicas nacionales o internacionales indexadas o en congresos relacionados con el tema.
- Se declara que no se está trabajando con población vulnerable.



## RECURSOS HUMANOS

Nombre del Investigador	Institución	Responsable de:	Ha seguido curso de ética en investigación	
			Si	No
Dra. Vidia Luz Lumbe Díaz	HNERM	Elaboración y ejecución proyecto	x	
Dr. Henry Nilo Terrazas Cahuana	HNERM	Ejecucion y recolección de datos	x	
Dr. Wilkerson Perez Medina	HNERM	Ejecucion y recolección de datos	x	
Asesor bioestadístico		Procesamiento de datos	x	

## PRESUPUESTO:

Nº	Específica de gasto	Descripción del Bien o Servicio	Unidad de Medida	Cantidad	Costo Unitario	Total (S/.)
1	Copias	Copias consentimiento informado y fichas de recolección datos	soles	200	0.10	20.00
2	Transporte	Traslado del investigador hacia el HNERM	Soles /dia	90dias	5.00	450.00
5	Material de escritorio	Papel	millar	01	10.00	10.00
		Lapiceros	unidad	100	0.5	50.00
		Laptop	unidad	01	-	0.00
<b>COSTO TOTAL en soles</b>						<b>530.00</b>

## **FUENTES DE INFORMACION:**

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4 (Suppl 3): S265–S272.
2. Burgos R, Catoggio LJ, Galarza C, Ostojish K. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clin* 2013; 9:106-12.
3. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutierrez C, et al. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population. A community based study using the COPCORD model approach. *Arthritis Rheum* 2007; 9.S344.
4. Garcia de Vicuña R, Laffón A. Efficacy of Infliximab in rheumatoid arthritis: a new dimension in the treatment of this disease. *Rev Esp Reumatol* 2002; 1 Supl 2:13-20.
5. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7 (5): R1063-R1071.
6. Belmonte MA. Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios. *Reumatol Clin* 2008; 4 (5):183-90.
7. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R; Grupo de estudio EMECAR. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of

Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis *J Rheumatol.* 2004 Jan; 31 (1): 40-6.

8. Scapini P, Cassatella MA. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood* 2014; 124 (5): 710-19
9. Choi JL, Li S, Han JY (2014) Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 456569.
10. Uslu AU, Küçük A, ahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, Bağcı S, Küçüksen S: Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 731—735.
11. Peng YF, Cao L, Zeng YH, Zhang ZX, Chen D. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med.* 2015; 10: 249-253.
12. Zengin O, Onder ME, Kalem A. y col. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2016:1-7.
13. Koiwa M, Goto S, Takahashi K, Kamada T, Takai S, Nakamura H. Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biological Agents. *J Nippon Med Sch* 2016; 83 (3): 118 – 124.
14. Tekeoğlu I, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Hakkı İ. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2016; 19(11): 1078-1082.

15. Du J, Chen S, Shi J, Zhu X, Ying H, Zhang Y, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 2017; 36(12): 2689-2695.
16. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8 (11): 656 - 664.
17. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 368.
18. Medina M, Acevedo EM, Gamboa RV, Pastror CA, Alfaro JL, Gutierrez C, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:S593.
19. Kvien TK<sup>1</sup>, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1069: 212-22.
20. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol.* 2000; 27(7):1638.
21. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5):910.
22. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
23. Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J MED* 1992; 93:451-8
24. A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:357.

25. Linekers S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999 May; 26(5):1052-7.
26. Biomarkers Definitions Working Group (2001), Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69: 89–95.
27. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007; 146(11):797.
28. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991; 91 (5): 528.
29. Gatos A, Hazevoet HM. Significance of positive tests for rheumatoid factor in the prognosis of rheumatoid arthritis. A follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 1970; 29(3):254.
30. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7):845.
31. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(3):709.
32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ;31:315-324.

33. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3er, et al. Rheumatoid Arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580 – 8.
34. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van Leeuwen MA, Kuper HH, van de Putte LB. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993; 32 (7): 589.
35. Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
36. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995; 38 (1): 38.
37. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in Rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 1991; 18:1298-306.
38. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct; 71 (10): 1702 -5.
39. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(7):1473.

40. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36 (8):1606.
41. Belcher C, Doherty M, Crouch SP. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis*. 2002; 15: 379-380.
42. Barnhart MI, Riddle JM, Bluhm GB. Immunocytology in arthritic joints. *Ann Rheum Dis*. 1967; 15: 281-296.
43. Dominical VM, Bertolo MB, Almeida CB, Garrido VT, Miguel LI, Costa FF, Conran N. Neutrophils of rheumatoid arthritis patients on anti-TNF- $\alpha$  therapy and in disease remission present reduced adhesive functions in association with decreased circulating neutrophil-attractant chemokine levels. *Scand J Immunol*. 2011; 15 : 309-318.
44. Symmons DP, Farr M, Salmon M, Bacon PA: Lymphopenia in rheumatoid arthritis. *J R Soc Med* 1989; 82: 462—463.
45. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL: A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* 2014; 23: 31—39.
46. van Gestel AM, Haagsma CJ and van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-50.

47. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42:244-57.
48. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffman M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: R796-R806.
49. Bruce B, Fries JF. Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003; 30(1):167
50. Sociedad Argentina de Reumatología. Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis reumatoidea. 2004; 39-40.
51. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1:20
52. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* 2009; 374(9688):430.
53. Blanco EA, Bravo JM, Rubio E, Gil E, Gantes MÁ. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: almost always or hardly ever?. *Reumatol Clin* 2011; 7: 407-11.
54. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a metotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 56: 329-39.

55. Latin American Rheumatology Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First latin american position papaer on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:ii7-22.
56. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 61): S9-12.
57. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the managment of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-97.
58. Jobanputra P, Amarasena R, Maggs F. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis : A case series from a local surveillance of serious adverse events. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008,9:48.
59. Aithal GP, Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 139-50.
60. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landerwé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO AFTER study): a multicenter, randomised, doublé-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-21.
61. Soliman MM, Aschoft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, Hyrich KL, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-FNT therapies in patients with RHEUMATOID ARTHRITIS:

RESULTS FROM THE British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:583-9.

62. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H, Hurley F. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weaknesses. *Cur Opin Rheumatol* 2011; 23: 282-7.
63. Bazzoni 1996) Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-25.
64. Olsen NJ, Stein M. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79.
65. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1681-90.
66. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:353-63.
67. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30:1443-53.
68. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7:251-9.

**ANEXOS:**

**ANEXO I: MATRIZ DE CONSISTENCIA**

Formulación del problema	Objetivos	Formulación de hipótesis	Variables de estudio	Metodología / Recolección y análisis de datos
<p><b>PROBLEMA GENERAL</b></p>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Evaluar la utilidad de los marcadores de inflamación para establecer actividad de enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar los valores de los marcadores inflamatorios (índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos) en la población de estudio.</li> <li>• Establecer la actividad de enfermedad (remisión, baja actividad, moderada, severa) mediante los puntajes compuestos del DAS-28 y el CDAI en la población de estudio.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis de la Investigación:</b></p> <p><b>Ho:</b> El índice neutrófilo linfocito elevado y el índice de plaquetas linfocito, no son útiles para establecer actividad de la enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el HNERM.</p> <p><b>Ha:</b> El índice neutrófilo linfocito elevado y el índice de plaquetas linfocito, son útiles para establecer actividad de la enfermedad en pacientes con AR usuarios de terapia anti-TNF en el HNERM.</p>		<p><b>Tipo de investigación</b> Observacional , transversal y analítico</p> <p><b>POBLACIÓN Y MUESTRA:</b> Todos los pacientes con diagnóstico de AR, que reciban terapia biológica anti-TNF (Infliximab o Etanercept), de forma ambulatoria en la UNAR del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> <p><b>Muestra:</b></p> <p><b>Por el diseño del estudio se trabajará con toda la población de estudio.</b></p> <p><b>INSTRUMENTO:</b></p> <p><b>Se utilizará como instrumento una encuesta breve estructurada Ver anexo II.</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar la correlación entre los puntajes de actividad de enfermedad y los valores de los marcadores inflamatorios elegidos.</li> <li>• Comparar los valores medianos o promedios de los marcadores inflamatorios elegidos entre los diferentes subgrupos definidos según los puntajes de actividad de enfermedad.</li> <li>• Determinar el mejor punto de corte de cada uno de los marcadores inflamatorios para discriminar remisión/baja actividad versus moderada/alta actividad.</li> </ul>			<p><b>TÉCNICAS DE RECOLECCION DE DATOS:</b>  <b>Los datos serán recolectados por el personal médico de UNAR, mediante una entrevista estructurada y evaluación medica de rutina según el protocolo para la administración de terapia biológica de UNAR – HNERM.</b>  <b>Los análisis de laboratorio necesarios serán tomados del sistema virtual del laboratorio y/o serán solicitados por el médico evaluador.</b></p> <p><b>ANÁLISIS DE DATOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para las variables numéricas se determinará la media y su respectiva desviación estándar,</li> <li>- Para las variables categóricas como el nivel de actividad de enfermedad DAS-28, CDAI, INL e IPL serán valoradas en porcentajes.</li> <li>- Para determinar la correlación entre los puntajes de actividad de enfermedad y los niveles de los marcadores inflamatorios usaremos los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según la normalidad de los datos.</li> <li>- Para comparar los valores de los marcadores inflamatorios entre los subgrupos según actividad de enfermedad se usará la prueba de ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis.</li> <li>- Para determinar el mejor punto de corte de los marcadores inflamatorios para predecir remisión/baja actividad realizaremos la evaluación de la curva ROC y el cálculo de los correspondientes valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.</li> </ul>
--	---	--	--	--

## ANEXO – II: Instrumento de Recolección de Datos

### “MARCADORES INFLAMATORIOS Y ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN TERAPIA ANTI-TNF EN EL HNERM”.

#### FILIACIÓN

Fecha: \_\_\_\_\_ Autogenerado del paciente \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años Sexo: 1.Masculino ( ) 2. Femenino ( )

#### ANTECEDENTES:

Neoplasia o cáncer: SI ( ) No ( )

Insuficiencia cardiaca: SI ( ) No ( )

Enfermedad neurológica desmielinizante: SI ( ) No ( )

Infección hepatitis B o C: SI ( ) No ( )

Infección tuberculosis: SI ( ) No ( ), recibió tratamiento: SI ( ) NO ( )

Enfermedad Inflamatoria intestinal: SI ( ) NO ( )

¿Tiene alguna otra enfermedad reumatologica asociada? SI ( ) NO ( )

#### IDENTIFICACIÓN CASO:

Tiempo de evolución de enfermedad (años): \_\_\_\_\_

Tipo de anti-TNF usa: 1.INFLIXIMAB ( ) 2. ETANERCEPT ( )

¿Es la primera terapia biológica que usa? SI ( ) NO ( )

¿Cuánto tiempo usa terapia anti-TNF (meses) : \_\_\_\_\_

#### EVALUACIÓN CLÍNICA:

NAT: \_\_\_\_ 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )

NAD: \_\_\_\_ 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )

AGP: \_\_\_\_\_ AGM: \_\_\_\_\_ Valor del PCR: \_\_\_\_\_ Valor VSG: \_\_\_\_\_

Puntaje DAS- 28: \_\_\_\_\_ 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Puntaje CDAI: \_\_\_\_\_ 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Hemograma (valor absoluto de recuento células): Leucocitos \_\_\_\_\_

Neutrófilos: \_\_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_

INL: \_\_\_\_\_: 1 ( ) 2 ( )

IPL: \_\_\_\_\_ 1 ( ) 2 ( )

Tiene fiebre o ha tenido síntomas respiratorios, urinarios, gastrointestinales dentro de las dos últimas semanas? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

## **ANEXO – III:**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Instituciones** : Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

**Investigadores** : Dra. Vidia Lumbe Díaz, Dr. Henry Terrazas,

**Título** : **“Marcadores inflamatorios y actividad de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia anti-TNF en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”.**

#### **Propósito del estudio**

Mediante este consentimiento se le invita a participar en un estudio de investigación denominado “Marcadores inflamatorios y actividad de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia anti-TNF en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”. Este estudio será realizado por médicos residentes y asistentes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). El objetivo principal del estudio es

#### **Procedimiento**

En caso usted acepte participar se procederá a lo siguiente:

1. Se le solicitará exámenes auxiliares como hemograma, PCR y VSG dentro de los 10 días previos a su cita en la Unidad de administración ambulatoria de Reumatología (UNAR), donde acude de forma regular.
2. El día de su cita para recibir su medicamento, un médico Reumatólogo y/o médico residente de Reumatología, procederá a realizarle una pequeña entrevista y evaluación clínica.

**Riesgos:**

- No se prevén riesgos por participar en esta fase del estudio.
- La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo le puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en un tiempo aproximado de cinco días.

**Beneficios:**

Usted se beneficiará de los resultados obtenidos de este análisis, puesto que nos permitirá tomar decisiones con respecto a su terapia y evolución clínica.

**Costos e incentivos**

Usted no deberá pagar nada por la participación en este estudio. Así mismo, no se le proporcionará ningún incentivo económico ni de ninguna otra índole, más que la satisfacción de haber participado en el estudio.

**Confidencialidad**

- Este estudio guarda completamente su confidencialidad, por lo que se trabajarán con códigos y no con nombres.
- En caso los resultados sean publicados en revistas médicas, no se mostrará ninguna información que permita identificarlo.

**Derechos del paciente**

En caso usted ya no desee participar en el estudio puede retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional puede comunicarse directamente con Dra Vidia Luz Lumbe Diaz, al número 969216944 o puede contactarse con el presidente del Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Un Comité de Ética es una comisión interdisciplinaria y de consulta creada para analizar cuestiones de carácter ético con el objetivo de proteger los derechos y velar por el respeto a la dignidad e intimidad de los pacientes.

Cuando usted considere que sus derechos son vulnerados o ante cualquier denuncia, usted puede contactarse con el Instituto Nacional de Salud (Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, OGITT) entidad regulatoria de ensayos clínicos, a través del seguimiento telefónico: 6176200 anexo 2191 o mediante comunicación escrita a través del siguiente correo electrónico: [consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe), o mediante un documento formal presentado a través de mesa de partes de la institución o acudir en persona a la OGITT a la siguiente dirección: Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima 11.

### **Consentimiento**

Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que puedo dejar de ser parte del mismo sin ninguna repercusión en mis citas o controles posteriores.

---

**Participante**

Nombre:

DNI:

---

Fecha

---

**Testigo**

Nombre:

DNI:

---

Fecha

---

**Investigador**

Nombre:

DNI:

---

Fecha