UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE FACTOR REUMATOIDE Y GRADO DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

AUTORA: CASANOVA LAU KEIKO PAOLA

ASESORA: CHÁVEZ SANCHO NANCY

TRUJILLO-PERÚ

2020

MIEMBROS DEL JURADO

Dr. Juan Leiva Goicochea
PRESIDENTE

Dra.Belsy Jave De Gutierrez
SECRETARIA

Dr.Orlando Cilliani Aguirre
VOCAL

ASESORA: Dra. Nancy Chávez Sancho

DEDICATORIA

El siguiente trabajo es dedicado a Dios y a mi familia, por cada palabra de apoyo otorgado y por enseñarme a ser una persona dedicada y con metas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía y luz en mi camino, Y rodearme de personas correctas en la vida, darme la valentía necesaria para seguir adelante.

A mis Padres, por ser excelentes personas y estar conmigo en todo momento, ante la adversidad y los inconvenientes, dándome su paciencia y compañía en los momentos difíciles.

.

A mi hermana, Kelly, por el apoyo brindado a mi persona, durante el proceso de la elaboración de la tesis.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar una relación existente entre niveles séricos de Factor Reumatoide con el grado de actividad (mediante score DAS28) en pacientes con Artritis Reumatoide.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo. La población estuvo conformada por 2 grupos de estudio con pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide, grupo con actividad en remisión (DAS28 < 2.6) y grupo con actividad presente (DAS28 > 2.6). A todos se les midió Factor Reumatoide y luego se procedió a relacionar ambas variables usando la prueba X^2 de Pearson.

Resultados: No se halló relación entre niveles séricos de Factor Reumatoide con grado de actividad de enfermedad usando el score DAS28. Tampoco se halló relación de ambas variables con respecto a edad, sexo y tiempo de enfermedad.

Conclusiones: No hay relación alguna entre niveles de Factor Reumatoide y grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis reumatoide.

Palabras clave: Factor Reumatoide, DAS28, Artritis Reumatoide.

ABSTRACT

Objective: Study an existing relationship between serum levels of Rheumatoid Factor with the degree of activity (using DAS28 score) in patients with Rheumatoid Arthritis.

Material and methods: An analytical and prospective observational study was performed. The population consisted of 2 study groups with patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis, group with remission activity (DAS28 <2.6) and group with present activity (DAS28> 2.6). All were measured Rheumatoid Factor and then we proceeded to relate both variables using Pearson's X2 test.

Result: No relationship was found between serum levels of Rheumatoid Factor with degree of disease activity using the DAS28 score. Neither was the relationship of both variables with respect to age, sex and disease time.

Conclusion: There is no relationship between levels of Rheumatoid Factor and degree of disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid Factor, DAS28, Rheumatoid Arthritis.

ÍNDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
ABSTRAT	6
INTRODUCCIÓN	9
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	37

I. INTRODUCCIÓN

Existe un grupo de enfermedades que han sido estudiadas con mayor detalle y profundidad que otras, una de ellas es sin lugar a dudas la artritis reumatoide (AR), prototipo de las enfermedades autoinmunes, siendo además una de las entidades con mayor desarrollo en avance en cuanto a conocimiento de su patogenia, evaluación diagnóstica y opciones terapéuticas (1, 2).

La AR es todo un problema de salud público, aproximadamente el 1% de la población mundial padece esta afección, con el consecuente gasto de salud, ausentismo laboral y aumento de la morbimortalidad. Está muy claro que, al ser una enfermedad autoinmune, su difícil diagnóstico y tratamiento conlleva a situaciones como postración y dolor permanente en el paciente (3, 4).

La patogenia de la AR no ha sido aclarada hasta la fecha, sin embargo, existen varias hipótesis, todas ellas combinan alteración de la autoinmunidad y tolerancia inmunológica. En un sujeto susceptible (con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune) una infección o un evento nocivo (ingesta de fármaco, radiación) puede conducir a una reacción autoinmune con la consiguiente alteración estocástica de las células inmunes e inicio de una AR (5, 6).

El cuadro clínico de una AR es florido, pero puede variar en un porcentaje variable de pacientes, siendo el patrón característico una poliartritis simétrica periférica inflamatoria, que afecta a pequeñas articulaciones principalmente y que se asocia en casi todos los casos a rigidez matutina mayor de 30 minutos. Al ser una enfermedad

sistémica puede atacar virtualmente a cualquier órgano, pero se conoce que los órganos más afectados son pulmón, piel y globo ocular (7, 8).

El diagnóstico de AR ha tenido varios cambios, muchas veces drásticos, a lo largo del tiempo. Los criterios de 1983 se basaban en lesiones y signos de aparición tardía, de modo que el diagnóstico captaba a pacientes con AR de larga data, dejando a un lado los pacientes con artritis temprana e indiferenciada. Esto cambió con los criterios EULAR/ACR del año 2010, en donde se retiró ítems como nódulos reumatoides, cambios radiológicos o la rigidez matutina, en su lugar se incluyó niveles de Factor Reumatoide, niveles de reactantes de fase aguda, duración del cuadro y número de articulaciones inflamadas o dolorosas. Hay que recordar que el diagnóstico de AR lo hace el reumatólogo en base a su conocimiento previo y siempre se tendrá en cuenta que los criterios dados por ACR o EULAR solo son de clasificación, siendo una guía para poner afinar y depurar los posibles diagnósticos ante un paciente con poliartritis (9, 10).

El tratamiento de la AR también ha tenido un historial de cambios radicales a lo largo del tiempo. En la década de los años 50 se descubrió el metotrexato (MTX) con un fin antineoplásico, a finales de los años 70 se descubrió que su molécula llevaba a la total remisión en un grupo de pacientes con poliartritis y factor reumatoide positivo, los estudios no se detuvieron y en la década de los 80 se concluyó totalmente que MTX es el mejor fármaco para pacientes con AR. La FDA aprobó MTX como fármaco de elección en 1988. Pero no solo MTX se usa para AR. La lista es larga y variada, así como la eficacia. Por detrás de MTX tenemos a Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, en otros (11, 12).

El uso de los agentes biológicos en AR también es un tema importante y digno de mencionar. Un producto biológico es una molécula sintetizada a partir de un ser vivo. Los agentes biológicos irrumpieron en el mundo a fines de los años 90. Rápidamente se hicieron estudios para evaluar su eficacia en enfermedades autoinmunes. Pronto se supo que un grupo de agentes biológicos tenían una eficacia excelente y superior a MTX. Hasta el cansancio se ha hecho ensayos clínicos sobre este tema y todos llegan a la conclusión que los biológicos deben usarse ante falla a fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad. Dentro de los agentes biológicos usados para lograr remisión o actividad baja tenemos a los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Infliximab, Etanercept, entre otros). Inhibidores de coestimulación (Abatacept), Inhibidores de Inlerleucina 1 (Anakinra) o Inhibidores de señal Anti CD20 (Rituximab), pero la lista está creciendo (13, 14).

La AR debe ser monitorizada en forma permanente. Dicho seguimiento marca el secreto de un buen seguimiento para atenuar los dolores y mejorar la relación paciente-reumatólogo. Hay diversos scores de seguimiento y evaluación del grado de actividad. Los más usados a nivel mundial son CDAI y DAS28. CDAI es un score que solamente mide parámetros clínicos (grado del dolor medido por paciente, grado de dolor medido por médico, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones inflamadas). Pero el score más usado por mucho es el DAS28. El score DAS28 se usa como parámetro del grado de actividad en pacientes con AR. Mediante un cálculo logarítmico (realizado por un computador o calculadora) se llega a conocer el nivel de actividad (15, 16).

Los ítems que usa DAS28 son: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, nivel sérico de un reactante de fase aguda (solo se permite Velocidad de Sedimentación Globular o Proteína C Reactiva) y el grado de dolor medido por médico. Los números son ingresados en una calculadora y se arroja un resultado final. Este score se usa en cualquier paciente con AR, con o sin tratamiento actual. Un valor menor a 2.6 indica remisión (paciente con tratamiento exitoso), valores entre 2.6 y 3.2 indica actividad baja, entre 3.2 y 5.1 indica actividad moderada y valores mayores a 5.1 indican actividad severa (paciente con tratamiento inadecuado). Hay que tener en cuenta que este score usa sólo 28 articulaciones para ser evaluadas por un médico (rodillas, codos, hombros, tobillos y las articulaciones de la mano) (17, 18).

El logro de remisión (o actividad baja en el peor de los casos) en un paciente con AR está sujeta a varios parámetros (estilo de vida del paciente, obesidad, tratamiento adecuado, presencia de otras comorbilidades, cumplimiento del tratamiento, sexo, edad, toxicidad farmacológica, entre otras), de modo que el DAS28 siempre será un elemento importante a la hora de evaluar actividad. Generalmente el paciente con AR recién diagnosticado tiene DAS28 elevado, descendiendo sus valores al cabo de 3 o 6 meses de tratamiento con corticoides y fármacos antirreumáticos (19, 20).

El Factor Reumatoide es el marcador diagnóstico preferido para hacer diagnóstico certero de AR. Se mide en unidades por mililitro y no es otra cosa que una inmunoglobulina M que atacará tarde o temprano a la fracción constante de una inmunoglobulina G. los valores normales varían de laboratorio, pero por consenso se acata valores de 0 a 20 u/ml. Hace unos años se descubrió un nuevo marcador: los

ACPA (Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados). Tienen mayor sensibilidad que FR y tienen mejor capacidad para predecir pronóstico en pacientes con AR. Sin embargo su medición no es tan fácil como FR y la mayor parte de laboratorios de hospitales o centros médicos aún no cuentan con tecnología o capacidad económica para hacer dicha medición, de modo que el FR seguirá siendo por muchos años el marcador de elección (21, 22).

La presencia de niveles elevados de FR indican actividad aumentada del sistema inmune hacia los tejidos propios. Los criterios actuales EULAR/ACR para diagnosticar AR se basan en presencia del FR en 2 o veces elevado con respecto a su valor normal. Algunos pacientes pueden llegar a tener hasta 8 o 10 veces su valor basal, siendo pacientes con afectación sistémica persistente (vasculitis reumatoide, afectación pulmonar, citopenias, afectación cutánea, entre otros). Por otro lado, pacientes con diagnóstico definitivo de AR pueden tener FR negativo, sin embargo estos pacientes son escasos y muchas veces se trata de artritis indiferenciadas que con el tiempo se expresan en entidades con nombre propio (23, 24).

Se ha implicado al Factor Reumatoide como un marcador de riesgo para desarrollar enfermedad persistente, evolución tórpida y erosión ósea temprana. Lo que no está muy claro es su relación con la efectividad del tratamiento dado. Al parecer no existe ninguna relación entre niveles de Factor Reumatoide y actividad de enfermedad (medida por DAS28). Los trabajos sobre este tema son variados y divergentes, pero se ha visto que la gran mayoría concluye que no habría relación entre actividad de enfermedad y niveles de Factor Reumatoide (25, 26, 27). Entre estos podemos nombrar:

Zoto A. y colaboradores (México ,2015) realizaron un estudio de tipo casos y controles, denominado “La relación del factor reumatoide con actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide” tuvieron como objetivo comprobar si existe alguna relación entre niveles de FR y actividad de enfermedad en pacientes con AR. **Enrolaron 70 pacientes con AR** y niveles altos de FR y a cada uno se le puntuó score de actividad DAS28, los resultados fueron: 59% tuvieron actividad elevada, 23% actividad moderada y 19% actividad baja. Los autores concluyen que niveles elevados de FR pueden asociarse a mayor actividad de enfermedad, pero recomiendan realizar estudios futuros multicéntricos con una mayor población y mejor diseño (28).

Aletaha D. y colaboradores (Viena , Austria 2014) publicaron un trabajo de tipo Cohorte conformado **por 2118 pacientes**, llamado “El Factor Reumatoide, no el ACPA, está relacionado con la actividad de la enfermedad en la Artritis Reumatoide” en donde concluyen que el FR está mucho más relacionado que ACPA (anticuerpos anticitrulinados cíclicos) para valorar actividad de enfermedad, sin embargo, se halló que ACPA (anticuerpos anticitrulinados cíclicos) se relacionaba con mayores índices de remisión, además el FR tiende a elevarse mucho más en pacientes con actividad elevada de enfermedad. Este estudio fue diseñado por un grupo de reumatólogos integrantes de EULAR, de modo que la conclusión fue bien recibida en la mayoría de países europeos (29).

Jacobs J. y col (USA, 2015); hicieron una revisión sobre los marcadores de actividad para AR titulado “El monitoreo de la actividad de la enfermedad de artritis

reumatoide en pacientes individuales sigue siendo un obstáculo al implementar el principio de tratar a objetivo en la práctica clínica diaria".

La revisión estuvo basada en el ensayo **CAMERA**, multicéntrico de dos años, conformado por **299** pacientes con artritis reumatoide, grupo en donde se puede ver que el Factor Reumatoide puede llegar a ser un factor de confusión si se llega a usar como score de actividad, ya que al parecer no hay relación entre sus niveles séricos y grado de actividad en pacientes con AR (30).

Arntz O. Y colaboradores (USA, 2018); hicieron un estudio denominado "Los pacientes con artritis reumatoide con vesículas extracelulares circulantes positivas para el factor reumatoide Ig M tienen mayor actividad de la enfermedad".

Estuvo conformado por **41 pacientes** con AR que cumplían con la clasificación ACR / EULAR. En dicho trabajo los autores demuestran que el FR expresa vesículas extracelulares de diferente tipo, siendo las vesículas de Ig M las que se asocian a mayor actividad de enfermedad, hallándose que tanto personas sanas como pacientes afectados de AR en remisión mostraban tipos de vesículas diferentes a Ig M, concluyendo que el FR se asocia a mayor actividad de enfermedad (31).

Canhao H. y col. (BRASIL, 2018); realizaron un trabajo¸ donde incluyeron un total de 24,605 visitas de centros holandeses (de 5,870 pacientes) y 20,120 visitas de centros portugueses (de 3,185 pacientes). Comparamos los estados de actividad de la enfermedad según lo evaluado por el DAS28-ESR, CDAI y SDAI en las dos poblaciones.

El trabajo se denominó “Las evaluaciones comunes de la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide alcanzan clasificaciones discordantes en diferentes poblaciones” en donde concluyen que los índices que mejor se acercan a la actividad de enfermedad son CDAI y SDAI, y que el FR se usar solo en pacientes que mantienen niveles elevados de tal marcador inmunológico (32).

En el Perú no existen estudios que relacionen niveles de Factor Reumatoide con grado de actividad de enfermedad en pacientes con AR. Nuestro estudio prospectivo analítico analizará una posible relación causal entre ambas variables descritas.

Nuestro estudio se justifica desde cualquier punto de vista. Durante el seguimiento periódico que se hace a los pacientes con AR se suele pedir niveles de Factor Reumatoide en forma rutinaria. La comprobación de una relación inexistente entre FR y grado de actividad dejaría en claro que dicha prueba solicitada resultaría redundante para seguimiento de los pacientes. Sin embargo el FR siempre es una prueba valiosa como marcador diagnóstico. Todo lo anterior resultará superfluo si se descubre verdaderamente una relación causal, y se aconsejaría siempre la solicitud de Factor Reumatoide como prueba de seguimiento.

1.1 Enunciado del problema:

¿Existe relación entre niveles séricos de Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con artritis Reumatoide?

1.1 Objetivos:

1.2.1 General:

- Demostrar si existe relación entre niveles séricos del Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide que acudan al Servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, Perú.

1.2.2 Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de pacientes con Factor Reumatoide aumentado y que presenten actividad presente (DAS28 > 2.6).
- Determinar la prevalencia de pacientes con Factor Reumatoide aumentado y que presenten actividad en remisión (DAS28 < 2.6).
- Comparar la prevalencia de pacientes con Factor Reumatoide aumentado y que presenten actividad presente o en remisión.
- Analizar si el Factor Reumatoide aumentado se asocia a mayor grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide, controlados por variables intervinientes.

1.2 Hipótesis

1.3.1 Hipótesis nula:

- No existe relación entre niveles séricos de Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con artritis Reumatoide.

1.3.2 Hipótesis alternativa:

- Existe relación entre niveles séricos de Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con artritis Reumatoide.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Población, Muestra y Muestreo:

2.1.1 Población universo:

Aquellos pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos en consultorios externos y hospitalización del Servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo.

2.1.2 Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos en consultorios externos y hospitalización del servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, entre el 01 de julio al 31 de diciembre del 2019 que cumplan con los siguientes criterios de selección.

2.2 Criterios de selección

2.2.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2010, con edad comprendida entre los 17 y 70 años.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos entre los meses de julio y diciembre del 2019.
- Pacientes que admitan ser parte del estudio.

2.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad autoinmune coexistente.
- Pacientes con infección activa o antecedente de infección en las últimas 2 semanas.
- Pacientes con diagnóstico de AR y FR negativo.

2.3 Muestra y muestreo

2.3.1 Unidad de Análisis:

Estuvo constituido por cada paciente con diagnóstico de artritis reumatoide atendido en consultorios externos y hospitalización del Servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo entre julio – diciembre 2019, que cumplan con los criterios de selección.

2.3.2 Unidad de Muestreo:

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos en consultorios externos y hospitalización del Servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo entre julio-diciembre 2019, que cumplan con los criterios de selección.

2.3.3 Tamaño muestral:

En base a los datos anteriores se procedió a cuantificar la muestra. Para el cálculo de la muestra se usó la fórmula para una población conocida (8):

$$n = \frac{NZ_{\alpha}^{2}\ pq}{d^{2}(N-1) + Z_{\alpha}^{2} pq}$$

Resultado: n = 138 pacientes (69 para cada grupo).

Donde:

n: total de muestra para el estudio.

N: total de pacientes con diagnóstico AR atendidos en consultorios externos del servicio de Reumatología durante el año 2018: 318 pacientes.

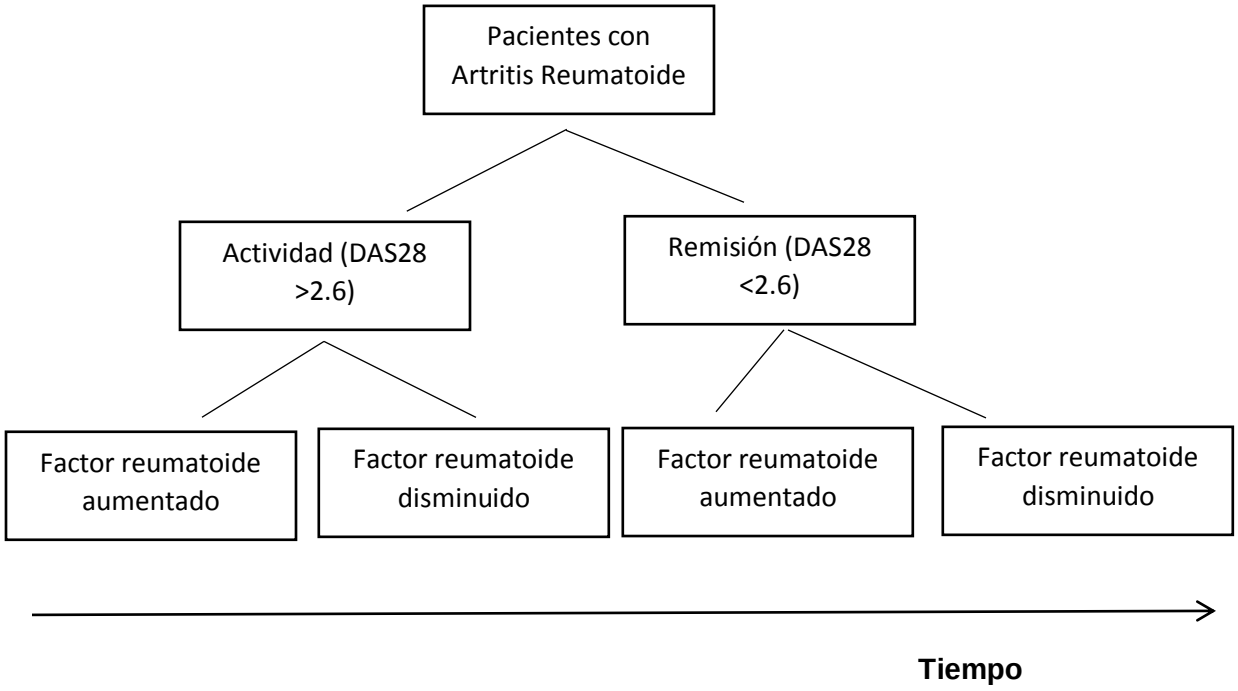
Za: 1.96 (confiabilidad del 95%).

p: proporción esperada de respuesta (80% = 0.8).

q: proporción no esperada (1 – p = 0.2).

d: error estadístico o precisión del estudio (5% = 0.05).

2.4 Diseño de estudio: Observacional, analítico, transversal y prospectivo.



2.5 Definición operacional de las variables:

VARIABLE	TIPOY ESCALA	INDICADOR
INDEPENDIENTE: Valor del Factor reumatoide	Cuantitativa y de razón	SI NO
DEPENDIENTE: Score de actividad DAS28	Cuantitativa y de razón	SI NO
INTERVINIENTES: Sexo	Cualitativa nominal	M/ F
Edad	Cuantitativa discreta	17-70 años
Enfermedad autoinmune coexistente	Cualitativa nominal	SI NO
Infección	Cualitativa nominal	SI NO
EPID	Cualitativa nominal	SI NO
Gota	Cualitativa nominal	SI NO
Antecedente de transfusión sanguínea	Cualitativa nominal	SI NO

2.5.1 Definiciones operacionales:

- **Artritis Reumatoide (AR):** enfermedad sistémica, autoinmune y crónica, con afectación poliarticular simétrica, periférica y aditiva, cuyo diagnóstico se realiza según criterios EULAR/ACR 2010. (CIE 10 : M05-M06)
- **Factor Reumatoide (FR):** inmunoglobulina de cualquier tipo, principalmente Ig M, que funciona como autoanticuerpo dirigido a la fracción constante de una Ig G.
  - Valor normal de Factor Reumatoide: 0-20 U/mL.(NO)
  - Valor elevado de Factor Reumatoide: >20 U/ml (SI)
- **DAS28:** score de actividad usado para calcular el grado de actividad de enfermedad de un paciente con AR. Usa número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, escala analógica visual del dolor y el valor de un reactante de fase aguda (Proteína C Reactiva o Velocidad de Sedimentación Globular) (40).
  - Actividad: valor de DAS28 mayor o igual a 2.6
  - Remisión: valor de DAS28 menor o igual a 2.6
- **Edad:** Edad registrada en la hoja de recolección de datos.
- **Sexo:** Género al que pertenece el paciente al momento de realizar la hoja de recolección de datos.
- **Enfermedad autoinmune coexistente:** presencia paralela de Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjogren, Esclerosis Sistémica Progresiva, Polimiositis, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo o Síndrome Antifosfolipídico.

- **Infección:** coexistencia de enfermedad infecciosa causada por virus, bacteria, hongo, parásito o helminto.
- **EPID:** grupo de enfermedad pulmonares con cuadro clínico, radiológico y funcional similar causado por fibrosis progresiva e irreversible de la parte alveolointersticial.
- **Gota:** enfermedad por depósito de Urato Monosódico en zonas articulares, causado por alteración del metabolismo de ácido úrico.
- **Antecedente de transfusión sanguínea:** administración terapéutica de sangre por vía endovenosa.

2.6 Procedimientos y técnicas:

- Se acudió al consultorio de Reumatología para seleccionar a los pacientes en base a protocolo de investigación para un estudio observacional.
- La recolección de datos transcurrió desde julio hasta diciembre del 2019.
- Se formaron 2 grupos de estudio: 1 (n=69): pacientes con AR y DAS28 en remisión (< 2.6). y Grupo 2 (n=69): pacientes con AR y DAS28 con actividad presente (> 2.6).
- A todos los pacientes de estudio se le solicitó niveles de Factor Reumatoide, niveles de Proteína C Reactiva, número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y escala de grado del dolor (cuantificado por un médico). Estos datos se usaron para calcular el score DAS28.
- Los pacientes fueron separados en cada grupo en base al cálculo del score DAS28.

- Se usó la hoja de recolección de datos (ANEXO 1) para recoger toda la información necesaria.
- Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento (ANEXO 2) para ser parte del estudio.

El registro de datos estuvo consignado en las correspondientes hojas de recolección de datos; fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 23.0 statistics, los cuales fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

2.6.1 Estadística descriptiva

Se utilizó las medidas descriptivas de resumen: las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión como la desviación estándar. Además, se elaboró tablas de doble entrada.

2.6.2 Estadística analítica

Se utilizó en el análisis estadístico para las variables cualitativas la prueba estadística Chi cuadrado, además se calculó la Razón de Prevalencia y se realizó un análisis multivariado, la significancia se midió para p menor o igual a 0.05

2.7 Aspectos éticos:

El trabajo se realizó respetando todos los puntos y principios morales que guían las investigaciones biomédicas especificadas en la declaración de Helsinki en la 64° asamblea general que se desarrolló en la ciudad de Fortaleza, Brasil, en el año 2013. Se obtuvo un permiso por escrito al comité de ética local del hospital donde ejecutamos el trabajo de investigación.

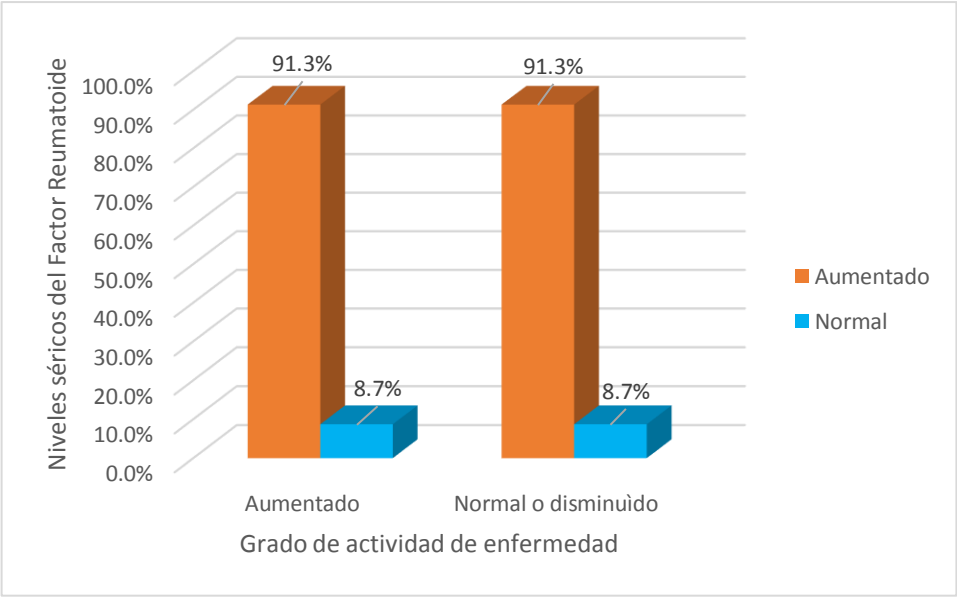
III. **RESULTADOS**

Del total de pacientes con actividad presente (DAS28 > 2.6) el 91,3% presentaron niveles aumentados (> 20 u/ml) del factor reumatoide. Del total de pacientes con remisión (DAS28 < 2.6) el 91,3% presentaron niveles aumentados (> 20 u/ml) del factor reumatoide. Cuando comparamos estadísticamente ambos porcentajes no se encontró diferencias significativas (X^2 = 0,000 y p = 1) dado que el valor p > 0,05. Por lo tanto, los niveles séricos del Factor Reumatoide no se relacionan con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide.

TABLA 1. Relación entre niveles de Factor Reumatoide y grado de actividad de enfermedad

Niveles séricos del Factor Reumatoide	Grado de actividad de enfermedad			
	Aumentado		Normal	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Aumentado (> 20)	63	**91.3%**	63	**91.3%**
Normal (< 20)	6	8.7%	6	8.7%
Total	69	100.0%	69	100.0 %

X^2 de Pearson = 0,000, p = 1, p < 0,05 significativo



GRÁFICA 1. Prevalencia de niveles altos y normales de Factor Reumatoide

La muestra estuvo conformada por 138 pacientes. En ambos grupos se repitió el mismo porcentaje. Solo 11 pacientes tuvieron niveles normales de Factor Reumatoide (< 20 u/ml). La población restante mantuvo cifras elevadas de Factor Reumatoide, algunos con 6 a 8 veces su valor normal.

Concluimos que la mayoría de la población con Artritis Reumatoide mantiene cifras por encima del valor normal de Factor Reumatoide independiente del tratamiento dado.

TABLA 2. Sexo según grados de actividad de la enfermedad.

Sexo	Grado de actividad de enfermedad			
	Aumentado		Normal	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Femenino	64	92.8%	63	91.3%
Masculino	5	7.2%	6	8.7%
Total	69	100.0%	69	100.0%

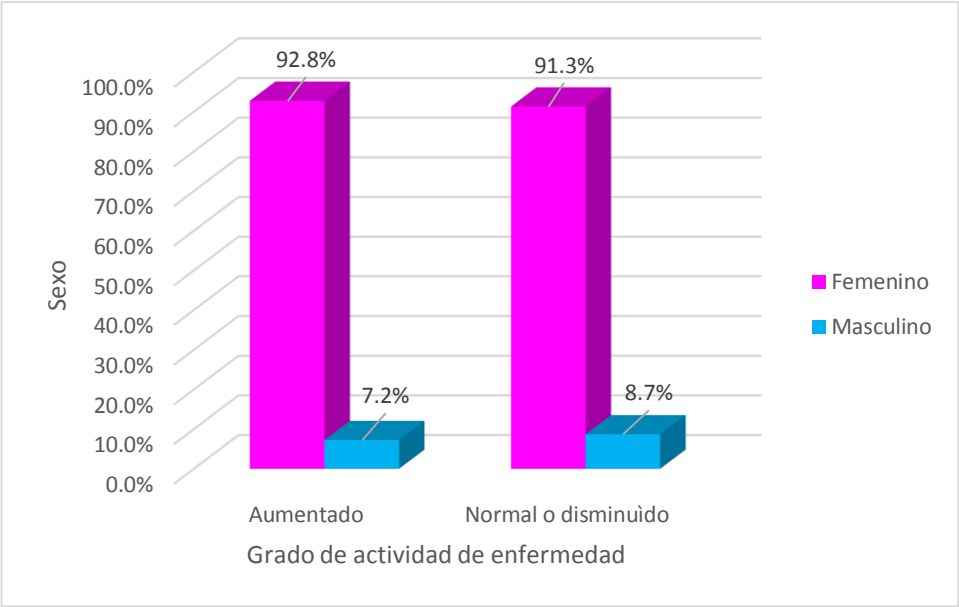
X^2 de Pearson = 0,099 , p = 0,753 , p < 0,05 significativo

Del total de pacientes con actividad presente (DAS28 > 2.6), el 92,8% de los pacientes fueron del sexo femenino.

Del total de pacientes con remisión (DAS28 > 2.6), el 91,3% de los pacientes fueron del sexo femenino.

Cuando comparamos ambos porcentajes estadísticamente no encontramos diferencias significativas (X^2 = 0,000 y p = 1) dado que el valor p > 0,05.

Por lo tanto, el sexo no se relaciona con el grado de actividad de enfermedad.



GRÁFICA 2. Sexo según grados de actividad de actividad.

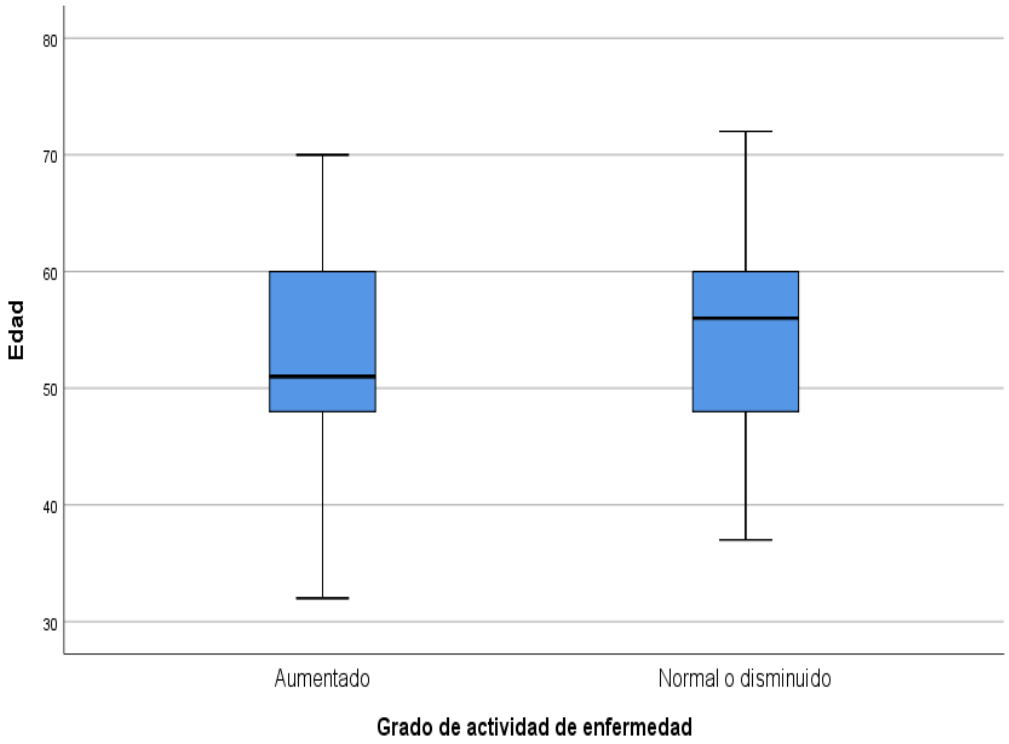
La gráfica de barras muestra la relación ausente entre sexo y grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide.

TABLA 3. Edad y tiempo de enfermedad según grado de actividad de enfermedad.

Variables	Grado de actividad de enfermedad				p
	Aumentado		Normal o disminuido		
	Media	D.E	Media	D.E	
Edad	53.2	9.3	54.9	9.5	0.291
Tiempo de enfermedad	8.07	3.46	7.13	4.43	0.166

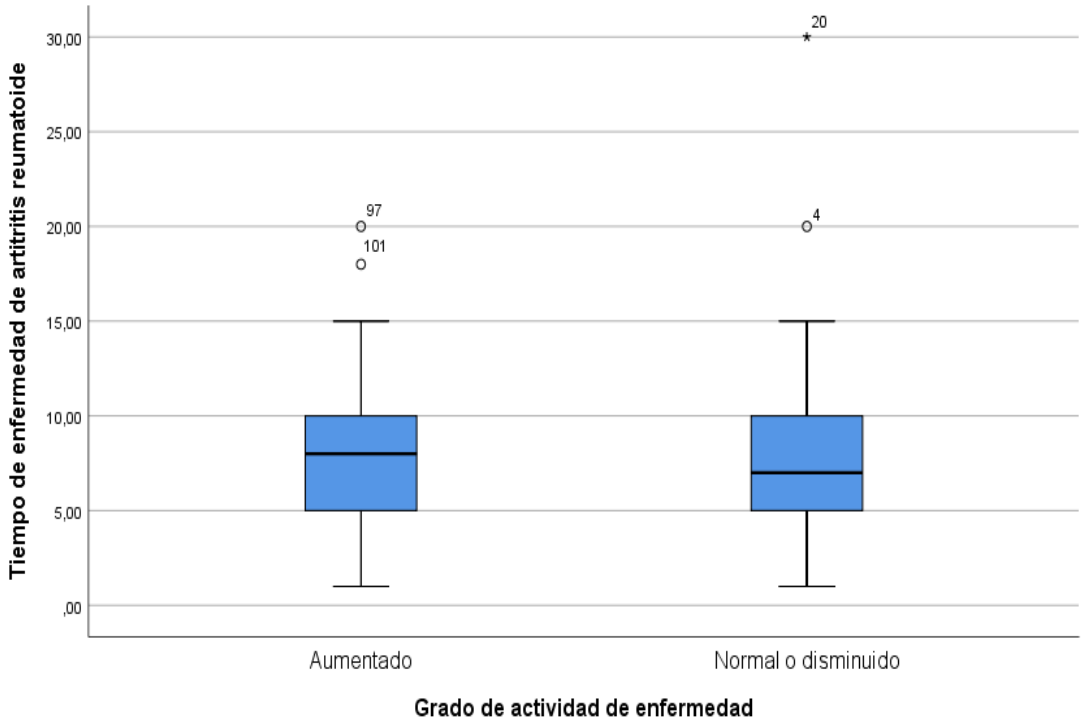
T-Student, p < 0,05 significativo

Se aprecia que, tanto la edad como el tiempo de enfermedad comparados con el grado de actividad de enfermedad presente y en remisión, encontramos que los valores p de las pruebas T de Student son mayores que 0,05. Por lo tanto, encontramos que no hay diferencias significativas en ambos grupos. También podríamos concluir que la edad y el tiempo de enfermedad no se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad.



GRÁFICA 3. Edad según grado de actividad de enfermedad.

El gráfico de cajas muestra el comportamiento del grado de actividad de enfermedad (remisión o actividad presente) con respecto a la edad. No se observó diferencias significativas en cuanto a estos 2 parámetros.



GRÁFICA 4. Tiempo de enfermedad según grado de actividad de enfermedad.

El gráfico de cajas muestra la misma conclusión que la gráfica anterior: no hay relación estadísticamente significativa entre tiempo de enfermedad y grado de actividad. En pacientes con 1 año o menos de tiempo de enfermedad se observó valores de DAS28 oscilantes.

IV. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo fue concluyente: no se encontró ninguna relación existente entre niveles séricos de Factor Reumatoide y grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide.

La conclusión de nuestro trabajo concuerda con la mayoría, excepto algunos pocos reportes, de trabajos y artículos de revisión. **Sigh y colaboradores** diseñaron un trabajo donde enrolaron 173 pacientes con AR, a todos se le dio terapia específica (metotrexato y agentes biológicos principalmente), los valores basales de FR eran elevados en la mayoría. Al cabo de 1 año de seguimiento se encontró que las cifras de FR no variaron en el 90% de los casos, concluyendo que no hay relación alguna entre FR y actividad de enfermedad con tratamiento inclusive. Sin embargo la muestra fue escasa y no se tuvo en cuenta las dosis de corticoides usados en cada paciente (33).

Maibom y col desarrollaron un artículo extenso donde detallan la estructura, patogenia y desarrollo de enfermedad respecto al Factor Reumatoide. detallan que el Factor Reumatoide elevado es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad agresiva pero no está muy claro si es un marcador de actividad y mejoría clínica en pacientes con AR, señalan además que un paciente con AR formará en forma constante y permanente Factor Reumatoide con o sin tratamiento. El estudio fue prospectivo y estuvo compuesto además por pacientes con Factor Reumatoide negativo (34).

El Factor Reumatoide tiene otros usos aparte de ser un marcador de diagnóstico. Existen variedad de trabajos donde informan que esta prueba puede usarse como marcador de destrucción radiológica.

Joo y colaboradores diseñaron un trabajo donde estudiaron una posible relación entre marcadores séricos de Artritis Reumatoide y actividad de enfermedad (progresión radiográfica). Concluyeron que no existe tal asociación (tanto para Factor Reumatoide como para ACPA (Anticuerpos Anticitrulinados Cíclicos), además preconizan que el uso de terapia biológica no interfiere con los niveles de Factor Reumatoide en pacientes usuarios con poliartritis (35).

Sulaiman y colaboradores publicaron un trabajo similar al anterior, donde concluyen además que tanto el Factor Reumatoide como el ACPA (Péptido Anticitrulinado Cíclico) están íntimamente relacionados con progresión rápida de la enfermedad, aunque esto no necesariamente se traduzca en actividad de enfermedad, mencionando que ambas pruebas no son marcadores de inflamación, sino marcadores de actividad inmunológica (36).

Se conoce que el Factor Reumatoide se eleva en otras enfermedades (TBC, infección por virus de la hepatitis, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, entre otras). Debido a esto se ha postulado que este marcador puede usarse como diagnóstico y pronóstico en estas enfermedades.

No solamente el Factor Reumatoide se asocia a Artritis Reumatoide. Maslinska y colaboradores ejecutaron un trabajo que relacionó gravedad de enfermedad con

valores elevados de Factor Reumatoide en pacientes con Síndrome de Sjogren. Este autor si halló una relación existente: a valores más elevados del Factor Reumatoide mayor actividad y gravedad de la enfermedad (37).

El Factor Reumatoide tiene múltiples utilidades para pacientes con Artritis Reumatoide, si bien es cierto no encontramos relación entre niveles de Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad, un autor colombiano, **Santos-Moreno P y colaboradores** se propusieron relacionar valores elevados del Factor Reumatoide como predictor de respuesta al tratamiento con agentes biológicos en pacientes con Artritis Reumatoide. La conclusión fue certera: aquellos pacientes con FR positivo tienen tratamientos menos exitosos que aquellos pacientes con Factor Reumatoide negativo. El autor menciona que no hay diferencias entre niveles de Factor Reumatoide con y actividad de enfermedad (38).

También hallamos trabajos bien diseñados donde el autor si halló una relación en las 2 variables de estudio. **Alemao E y colaboradores** diseñaron un trabajo donde argumentan que los valores elevados de Factor Reumatoide y ACPA (Péptido Anticitrulinado Cíclico) tienen relación directa con mayor actividad de enfermedad en pacientes con Artritis reumatoide, incapacitando permanentemente de forma laboral (39).

Si bien es cierto nuestro trabajo no halló ninguna relación entre Factor Reumatoide y Grado de actividad de enfermedad (medido con DAS28), se encontró un interesante trabajo de un autor **(Linganpalli L y colaboradores),** quien se planteó la hipótesis si el Factor Reumatoide se relacionaba con actividad en pacientes con Artritis reumatoide precoz (en fases tempranas). La conclusión fue opuesta al de nuestro

trabajo: el autor encontró una fuerte asociación entre ambos parámetros. En este trabajo se explica que esta relación se da por la acción estocástica (aleatoria) en el sistema inmune del Factor Reumatoide, en un sujeto con fallas en la autoinmunidad y que “está preparando su camino” para sufrir una enfermedad autoinmune. El Factor Reumatoide ya no tendría acción ante un sujeto con años de afectación del sistema inmune (40).

Nuestro trabajo tampoco halló relación alguna entre edad, sexo y tiempo de enfermedad con respecto a las 2 variables (Factor Reumatoide y Grado de Actividad de enfermedad medido por DAS28).

Meyer P y colaboradores concluyeron que los niveles de Factor Reumatoide nunca se pueden asociar a edad o sexo, sin embargo las mujeres tienden a sufrir niveles más altos que los hombres (esto puede deberse a una simple cuestión de prevalencia de enfermedad). La edad tampoco marca diferencia para tener valores más elevados (41).

El tiempo de enfermedad de Artritis Reumatoide puede tener relación alguna con los niveles de Factor Reumatoide, pero no con la actividad. **Fedele A y colaboradores** publicaron un trabajo donde aseveran que los niveles de Factor Reumatoide tienden a elevarse cuando más tiempo de enfermedad existe. Además afirman que el tratamiento con agentes biológicos reduce los niveles de Factor Reumatoide, pero aconsejan ensayos clínicos con mejor diseño para aclarar y demostrar la conclusión que llegaron (42).

La irrupción de los Anticuerpos Anticitrulinados Cíclicos (ACPA) ha hecho descender la importancia del Factor Reumatoide se sabe que ACPA (Anticuerpos Anticitrulinados Cíclicos) es más sensible que Factor Reumatoide para diagnosticar artritis reumatoide). Sin embargo aún se sigue usando al Factor Reumatoide (y se seguirá usando por un tiempo muy largo) para diagnosticar y hallar posible relación con grado de actividad. En nuestro trabajo no pudimos hallar tal relación.

V. CONCLUSIÓNES

- No existe relación alguna entre niveles séricos del Factor Reumatoide con el grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide.
- Se concluye que el Factor Reumatoide aumentado no se asocia a mayor grado de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide, controlados por variables intervinientes.

VI. RECOMENDACIONES

- No se recomienda solicitar Factor Reumatoide como prueba de actividad de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide. Además, no se recomienda usar Factor Reumatoide como marcador de actividad con relación a edad, sexo y tiempo de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide.
- Valorar la cantidad de tamaño muestral para obtener una población extensa para su mejor estudio.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Stoffer MA Schoels M Smolen JS et al. Evidence to treat the objective of rheumatoid arthritis: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 16
2) Sokka T Kautiainen H et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther. 2015; 12: R42
3) Cross M Smith E Today D et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates of the study of the global burden of disease 2010. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1316-1322
4) Aletaha D Neogi T Silman A. Et al. Classification criteria for rheumatoid arthritis 2010: a collaborative initiative of the American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism. Ann Rheum Dis. 2016; 69: 1580-1588
5) Silman AJ Pearson JE Pincus T et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2016; 4: S265-S272
6) Alamanos Y Voulgari PV Drousos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, according to the criteria of the American College of Rheumatology of 1987: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2016; 36: 182-188
7) Kraan MC Versendaal H Jonker M et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. Rheum arthritis 1998; 41: 1481-1488
8) Welsh PM van Gestel AM Swinkels HL Kiemeney LA van Riel PL The relationship between disease activity, joint destruction and functional capacity in the course rheumatoid arthritis. Rheum arthritis 2014; 44: 2009-2017
9) Felson DT Smolen JS Wells G et al. American College Of Rheumatology /

European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2018; 70: 404-413

10) Thiele K Huscher D Bischoff S et al. Performance of the ACR / EULAR 2011 preliminary remission criteria compared to DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1194-1199
11) Radner H Neogi T Smolen JS Aletaha D Performance of the ACR / EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 114-123
12) Gerlag DM Race K van Baarsen LG et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report of the Risk Factor Study Group for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2015; 71: 638-641
13) Prevoo MLL van't Hof MA Kuper HH van de Putte LBA van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include counts of twenty-eight joints Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Rheum arthritis 2015; 38: 44-48
14) Sakellariou G Scire CA Verstappen SM Montecucco C Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR / EULAR definition of remission identifies patients with a persistent absence of functional disability and suppression of ultrasound synovitis. Ann Rheum Dis. 2017; 72: 245-249
15) Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014; 9 (3): 141 e53.
16) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to

rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2015; 30: 1205 e13.

17) de Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria: is this still the same disease? Arthritis Rheum 2015; 64 (2):389 e93

18) Zeidler H. Systemic literature review of the performance of the 2010 ACR/ EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: good news of debatable significance. Ann Rheum Dis 2014; 72 e21.

19) Landewe´ R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. Ann Rheum Dis 2016; 65:63741.

20) Ton E, Bakker MF, Verstappen SM et al. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2014; 39:227

21) Van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010; 17:689–97

22) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2012; 43:155–63

23) Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2014; 43:1831–5

24) Houssien DA, Jonsson T, Davies E, et al. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. Scand J Rheumatol 2008; 27:46–53

25) Pai S, Pai L, Birkenfeldt. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2008; 27:252–6

26) Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-keratin antibody and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2013; 41: 809-14

27) Van Leeuwen MA, Westra J, Van Riel PLCM, Limburg PC, Van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? Scand J Rheumatol 2015; 24:146–53

28) Zoto A. et al. The Relationship of Rheumatoid Factor with Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. International Journal of Science and Research (2015). Volume 4 Issue. www.ijsr.net

29) Aletaha D. et al. Rheumatoid factor, not ACPA, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology (2014). Abstract number 1054.

30) Jacobs J. et al. Monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in individual patients: still a hurdle when implementing the treat-to-target principle in daily clinical practice. Rheumatology (2015) 54 (6), 959–961. doi: 10.1093/reumatología / keu334

31) Arntz O. Et al. Rheumatoid Arthritis Patients With Circulating Extracellular Vesicles Positive for IgM Rheumatoid Factor Have Higher Disease Activity. Front. Immunol (2018). 9:2388. doi: 10.3389/fimmu.2018.02388

32) Canhao H. Et al. Common assessments of disease activity in rheumatoid arthritis reach discordant classifications in different populations. Fointers in medicine (2018) 5: 40. Publicado en línea el 2018, 8 de marzo. Doi: 10.3389 / fmed.2018.00040

33) Singh DK, Badwal J, Vankina R, Gokaraju S, Friderici J Et al. Use of rheumatologic tests in patients who eventually receive a diagnosis of rheumatoid arthritis. South Med J. 2019 Oct; 112 (10): 535-538. doi: 10.14423 / SMJ.0000000000001026.

34) Maibom-Thomsen, SL, Trier, NH, Holm, BE, Hansen, KB, Rasmussen, MI, Chailyan, A. Houen, G. Structure of immunoglobulin G and rheumatoid factor epitopes. PLOS ONE 2019, 14 (6), e0217624. doi: 10.1371 / journal. pone.0217624.

35) Joo, YB, Park, Y.-J., Park, K.-S. and Kim, K.-J. Association of cumulative anticyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology 2019. doi: 10.1007 / s10067-019-04554-w.

36) Sulaiman, FN, Wong, KK, Ahmad, WAW and Ghazali, WSW. Anticyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with rheumatoid factor and radiological defects in patients with rheumatoid arthritis. Medicine 2019, 98 (12), e14945. doi: 10.1097 / md.0000000000014945.

37) Maślińska, M., Mańczak, M. and Kwiatkowska, B. Usefulness of the rheumatoid factor as an immune marker and prognosis in patients with PSS. Clinical Rheumatology 2019. doi: 10.1007 / s10067-019-04438-z.

38) Santos-Moreno, P., Sánchez, G. and Castro, C. Rheumatoid factor as a predictor of response to treatment with alpha anti-TNF drugs in patients with rheumatoid arthritis. Medicine 2019, 98 (5), e14181. doi: 10.1097 / md.0000000000014181

39) Alemao, E., Guo, Z., Frits, ML, Iannaccone, CK, Shadick, NA and Weinblatt, ME. Association of anti-cyclic antibodies of citrullinated proteins, erosions and rheumatoid factor with disease activity and labor productivity: a study of patient registration. Seminars in arthritis and rheumatism 2018, 47 (5), 630-638. doi: 10.1016 / j.semarthrit. 2017.10.009.

40) Lingampalli, N., Sokolove, J., Lahey, LJ, Edison, JD, Gilliland, WR, Holers, VM, Robinson, WH. The combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with an increase in systemic inflammatory mediators and a faster progression of preclinical clinical rheumatoid arthritis. Clinical Immunology 2018. doi: 10.1016 / j.clim. 2018.05.004.

41) Meyer, PWA, Ally, MTM, Hodkinson, B., Anderson, R. and Tikly, M. Comparison of the diagnostic potential of three anti-citrullinated protein antibodies as adjuvants of rheumatoid factor and PCC in a cohort of South African patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology International 2018, 38 (6), 993–1001. doi: 10.1007 / s00296-018-4036-a

42) Fedele, A., Petricca, L., Tolusso, B., Alivernini, S., Canestri, S., Di Mario, C., Gremese, E. Interleukin-6 and rheumatoid factor IgA are crucial for basal erosion, and anti-citrullinated peptide antibodies for radiographic progression in early rheumatoid arthritis treated according to an objective treatment strategy. Scandinavian Journal of Rheumatology 2018, 1-9. doi: 10.1080 / 03009742.2017.1416668.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO: RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR REUMATOIDE Y GRADO DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE			
Nombre:			Sexo: M
Edad:	N° Historia Clínica:	T.E. DE AR:	
Enfermedades asociadas:			
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
Tratamiento farmacológico con terapia biológica:			
1.			
2.			
3.			
FECHA DE EVALUACIÓN DEL PACIENTE:			
N° ARTICULACIONES DOLOROSAS (0-28):			
N° ARTICULACIONES INFLAMADAS (0-28):			
ESCALA ANALÓGICA VISUAL DEL DOLOR (10-100):			

NIVEL DE VSG O PCR:
RESULTADO DE DAS28 (VALOR Y GRADO DE ACTIVIDAD):
RESULTADO DE FACTOR REUMATOIDE (en U/mL):
FECHA DEL RESULTADO DEL FACTOR REUMATOIDE:

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:…….……lugar……

……..……..

Yo,…….con

DNI……..…. he mantenido comunicación con la interna de Medicina Keiko Paola Casanova Lau, padezco de Artritis Reumatoide y permito que se me realice una prueba de actividad de enfermedad llamada DAS28, así como una toma de muestra de sangre para seguimiento de mi enfermedad.

Mi persona es libre de abandonar la entrevista y el examen clínico o la toma de muestra cuando lo crea conveniente.

Firma del paciente:…….……..

Firma del investigador:……

ANEXO 3

SOLICITO PERMISO PARA INICIAR

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Sr. Presidente del Comité de Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray:

Yo, Keiko Paola Casanova Lau, interna de medicina de la Universidad Antenor Orrego, ante usted me presento y expongo:

Que, para iniciar la ejecución de mi trabajo de investigación titulado "**RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR REUMATOIDE Y GRADO DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**" es necesario la aprobación del comité de Ética que usted preside. La ejecución del trabajo se realizará en el Servicio de Medicina del HVLE y consistirá en evaluar clínica y laboratorialmente a pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide.

Es justicia que espero alcanzar.

Se adjunta el proyecto de investigación.

Agradeciendo sus buenas maneras y buenos principios, me despido de usted.

Atentamente:

Keiko Paola Casanova Lau

Trujillo, …….. 2019