

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO
CIRUJANO**

“EFECTIVIDAD DEL ANTI-CD20 COMPARADO CON EL ANTI-TNF EN LA MEJORA CLÍNICA
DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor (es):

Br. Ballena Abanto Carlos Augusto

Jurado evaluador:

Presidente: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Secretario: Jave De Gutierrez, Belsy Perpetua

Vocal: Cordova Paz Soldan, Ofelia Magdalena

Asesor:

Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8828-900X>

Trujillo - Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/07/07

DEDICATORIA

A Dios padre todo poderoso en primer lugar.

A mis padres, Yaleni Abanto Cáceres y Luis Ballena Ruiz, por su gran y apreciado apoyo incondicional a lo largo de todos estos años de carrera, por inculcarme principios éticos y morales, el amor incondicional y permitirme lograr todas mis metas trazadas, agradezco infinitamente su sacrificio y trabajo. Así mismo este trabajo lo dedico a mi hermano Fabricio Ballena Abanto, a mis abuelos Magdalena Ruiz Llalle, Maximina Cáceres Quispe, Luis C. Ballena Guanilo que ahora me acompañan desde el cielo y al cual les debo mi nobleza y a mi abuelito que aún me acompaña en la tierra Julio Rodríguez Varas a quién quiero mucho; y a mi madrina Nelly Ballena Ruiz quien me ha brindado los consejos oportunos y respaldo permanente. Todo lo logrado se lo dedico a ellos, porque han sido y serán piezas fundamentales en mi existir e influyentes en la formación de este personaje imberbe.

A todos mis tíos(as) y segundas madres en Trujillo: Chelita, Ceci, Roxanita y Doris, quienes me han acogido en su hogar como un nuevo hijo, confiando en mí, y brindándome apoyo en los momentos más enrevesados de mi vida universitaria.

A mis hermanos que me regaló la vida: Julio Vásquez, Shirley y Adela Claros; a quienes los quiero mucho, me han brindado el sustentáculo frente a toda circunstancia.

A mis mejores amigos: Milagros Vásquez, Claudia Vega, Susan Ávila, Julio Bardales, Fernando Tello, Luis Del Busto, Jason Pingo, Lucia Chira, Mishel Rodríguez y Arturo Gonzalez, quienes me han demostrado la verdadera fraternidad, lealtad y amistad incondicional.

A la cátedra de Inmunología UPAO, en especial al Dr. Edgar Romero y Dra. Elvita Mejía personajes inolvidables a quienes admiro y aprecio.

AGRADECIMIENTO

A Dios padre, por otorgarme sabiduría, encaminarme y permitir realizar todas mis metas.

A mis padres, por todo el apoyo sincero y de corazón, por sus enseñanzas y legados brindados durante toda mi educación, por su tolerancia y confianza puesta en mí.

A toda mi familia, por el afecto y valimiento hacia mi a lo largo de estos años.

A todos mis amigos durante toda la carrera, quienes me han acompañado ciclo a ciclo y siguen siendo importantes en mi vida.

A mi asesor de tesis, Dr. Juan Leiva Goicochea, quien desde un principio ha sido ente fundamental en el desarrollo de este trabajo que hemos venido construyendo paso a paso y me brindó su apoyo incondicional, mostrándome sus enseñanzas de su vasta experiencia para concluir satisfactoriamente este proyecto.

EL AUTOR

INDICE

CONTENIDO

PORTADA.....	1 ;	Error! Marcador no definido.
DEDICATORIA.....	2	
AGRADECIMIENTO.....	3	
INDICE.....	4	
RESUMEN.....	5	
ABSTRACT.....	6	
I. INTRODUCCIÓN.....	7	
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	16	
III. RESULTADOS.....	23	
IV. DISCUSIÓN.....	25	
V. CONCLUSIONES.....	28	
VI. RECOMENDACIONES.....	29	
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30	

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el anti-CD20 es más efectivo que el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de cohorte en el que se incluyeron a 58 pacientes con artritis reumatoide, según criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: expuestos a tratamiento con Anti-CD20 (Rituximab) y expuestos a tratamiento con Anti-TNF (Etanercept). En este estudio los resultados se expresaron con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la media con su desviación estándar para variables cuantitativas. En el análisis estadístico se empleó la prueba de chi cuadrado y t student, además se calculó el riesgo relativo de la mejora clínica, en los pacientes con artritis reumatoide, como parámetro de efectividad en relación al uso de Anti-CD y Anti-TNF.

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas al tratamiento respecto a género, lupus eritematoso sistémico, nivel de educación, dislipidemia, síndrome de Sjogren, Esclerodermia enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis y panarteritis nodosa entre los pacientes de ambos grupos de estudio ($p > 0.05$), pero si se apreció diferencia significativa respecto a la edad y tiempo de enfermedad ($p < 0.05$); la efectividad del Anti-CD20 en la mejora clínica en pacientes con artritis reumatoide fue de $19/29 = 66\%$, la efectividad del Anti-TNF en la mejora clínica en pacientes con artritis reumatoide fue de $21/29 = 72\%$, sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide entre anti-CD20 y anti-TNF.

Conclusión: El Anti-CD20 no es más efectivo que el Anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

Palabras clave: *Rituximab, anti-CD 20, anti-TNF, etanercept, artritis reumatoide.*

ABSTRACT

Objective: Determine if Anti-CD20 is more effective than Anti-TNF in the clinical improvement of patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods: A prospective observational cohort study was carried out in which 58 patients with rheumatoid arthritis were included, according to selection criteria, which were divided into 2 groups: exposed to treatment with Anti-CD20 (Rituximab) and exposed to treatment with Anti-TNF (Etanercept). In this study, the results were expressed with frequencies and percentages for qualitative variables and the mean with its standard deviation for quantitative variables. In the statistical analysis, the chi square and t student tests were used, in addition, the relative risk of clinical improvement was calculated in patients with rheumatoid arthritis, as an effectiveness parameter in relation to the use of Anti-CD20 and Anti-TNF.

Results: There were no significant differences in treatment regarding gender, systemic lupus erythematosus, level of education, dyslipidemia, Sjogren's syndrome, scleroderma mixed connective tissue disease, polymyositis and panarteritis nodosa between patients in both study groups ($p>0.05$), but there was a significant difference regarding age and time of illness ($p<0.05$); the effectiveness of Anti-CD20 in clinical improvement in patients with rheumatoid arthritis was $19/29= 66\%$, the effectiveness of Anti-TNF in clinical improvement in patients with rheumatoid arthritis was $21/29= 72\%$, however, there wasn't found a significant difference in the clinical improvement of patients with rheumatoid arthritis between anti-CD20 and anti-TNF.

Conclusion: Anti-CD20 is not more effective than anti-TNF in the clinical improvement of patients with rheumatoid arthritis.

Key words: *Rituximab, anti-CD 20, anti-TNF, etanercept, rheumatoid arthritis.*

I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una patología de carácter autoinmune, crónica y sistémica; que peculiarmente provoca deformación y estrago a nivel de las articulaciones, asociándose y generando limitación física. Es por esto que el comienzo y la adherencia a la terapia en sus inicios de esta entidad patológica es fundamental para eludir la continua progresión y devastación articular. Los fármacos biológicos simbolizan una opción significativa para la mejora clínica, pero, así como otros fármacos, estos también poseen efectos adversos, dichos medicamentos no son la excepción, sin embargo, tales efectos pueden ser tolerables por los pacientes. Este conjunto de medicamentos ha revelado mermar de manera sustancial la inflamación, inhibir su progresión (evidenciada en las tomas radiográficas) e inducir remisión en pacientes refractarios al tratamiento con FARME no biológicos (1,2)

Este mal, perjudica alrededor del 1 % de la demografía mundial y aproximadamente al 0,5-1% de la población adulta, cuyo daño o deterioro funcional y disminución de la calidad de vida es inminente (3) ; es más común en individuos del sexo femenino que en el sexo masculino, además tiene una prevalencia superior entre la tercera y quinta década de la vida , y origina una gran restricción física del individuo, tanto así que al pasar uno y tres años con esta patología, el treinta y tres y el cuarenta por ciento aproximadamente de los enfermos, respectivamente, muestran minoración de la competencia laboral lo que ocasionan gastos importantes al régimen de salud, pero estos pueden disminuirse hasta en un veinte por ciento si se realiza a tiempo el control necesario y a la vez el comienzo de rehabilitación de la enfermedad. Esta

enfermedad por lo general requiere tratamiento de por vida que incluye medicamentos, fisioterapia, ejercicio, educación y posiblemente cirugía; es decir un trabajo multidisciplinario. La terapia agresiva y oportuna para este tipo de artritis ayudará a detener la destrucción articular. Es por eso lo esencial de ejecutar las metas básicas de la terapéutica, como: mitigar el dolor, manejar la inflamación, conservar la habilidad, acrecentar la calidad de vida y minorar la destrucción articular (4,5)

Teniendo en cuenta el compromiso articular progresivo y afectación sistémica, esta condición conlleva a un representativo deterioro de la salud y consumo de recursos con su consecuente impacto social y económico. Se identifican tres etapas : en la etapa uno distinguida por hidropesía del estroma sinovial, eminencias o proyecciones vellosas hacia espacio, incremento de células sinoviales, importante infiltración de células linfocíticas, con el poder de alojarse a manera de folículos linfáticos, plasmocitos, células del sistema fagocítico mononuclear y algunos leucocitos, exudado fibrinoso en la zona sinovial y en la matriz; la etapa dos corresponde a la continuación de la inflamación debido a interacción molecular de las citocinas, desarrollando excesivo tejido granular, con deterioro del cartílago y tejidos adyacentes (6,7)

En la tercera etapa, desarrolla distorsión e inmovilidad articular. El tejido conectivo fibroso generado en la segunda etapa se traduce en tejido granular a nivel capsular, tendones y tejido periarticular, que desencadena importante distorsión articular. La aniquilación del cartílago y fibrosis del espacio sinovial que posteriormente se traduciría en inmovilización articular (7,8)

Los signos y síntomas de este trastorno son selectivos y progresivos, Puesto que en sus primeras expresiones se da la afectación de las pequeñas articulaciones de las manos, tales como: falanges y muñecas; y las articulaciones de los tobillos. Los enfermos pueden llegar a no sentir dolor y evidenciar inflamación, o viceversa, además de un impedimento o restricción en sus labores cotidianas sin edema o dolor evidentes(9,10) No obstante, en los últimos años ha surgido importantes avances científicos en reumatología y se han instaurado nuevos paradigmas en el campo del tratamiento de la AR (11) Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tanto el Metrotexato, ayudan a que la injuria se retrase, sin embargo, un sustancial porcentaje de pacientes persisten en la enfermedad sin mejora alguna. Las terapias biológicas se direccionan a áreas precisas del curso de la inflamación de esta enfermedad. Los agentes biológicos que aparecieron de manera inicial fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). A pesar del surgimiento de esta avanzada terapéutica, un grupo importante de enfermos aún evidencian una respuesta insuficiente (12)

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal cuya acción selectiva la ejerce sobre las células B, sin perjudicar a las células madres. Tiene singularidades, tales como: gran eficacia, duración de la respuesta, buena administración vía intravenosa y mínimos efectos adversos. Es un fármaco con la única y primera terapia selectiva orientada a las células B, simboliza un acercamiento distinto en el manejo de la enfermedad, puesto que la vía más utilizada durante considerable tiempo fue la vía de las células T. Las células B ejercen un cargo transcendental en el curso patológico de este trastorno y el Rituximab parece

partir este curso, ayudando a establecer la mejora en los pacientes añadido de beneficios terapéuticos duraderos (12)

La respuesta inflamatoria errónea en esta enfermedad, tiene como uno de los actores principales al Factor de Necrosis Tumoral (TNF) cuyo rol es resaltante. TNF alfa es una molécula pro inflamatoria o también llamada citoquina sintetizada predominantemente células del sistema fagocítico mononuclear activadas, las cuales poseen una extensa gama de funciones o efectos biológicos: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, y activación del sistema plaquetario. El TNF alfa induce la expulsión de moléculas comprometidas en la degeneración tisular. Tales descubrimientos han sido evidenciados en cultivos celulares: sinoviocitos tipo A cultivados en presencia de TNF alfa, incrementan la elaboración de colagenasa, enzima que consume el cartílago y lo destruye; y aminora la elaboración del “inhibidor natural de la colagenasa”, una protectora enzima de la integridad y estructura conformacional del cartílago (13)

Etanercept es un fármaco de origen biológico, que al poseer dos copias del receptor p75, tiene la potestad y facultad de ligarse de forma específica a dos moléculas del TNF alfa, impidiendo la probabilidad de que este interactúe con su receptor completo (p55 y p75) en la superficie de la célula. La aproximación del Etanercept por el TNF alfa es cerca de mil veces mejor a la del inhibidor natural (TNF alfa-R). A ello se le suma, su tiempo de permanencia que es cinco veces mayor al del TNF alfa-R. Este fármaco debido a su mecanismo de acción ya mencionado evita la manifestación de moléculas de adhesión que median la

migración leucocitaria; y las cantidades en suero de diferentes quimioquinas como: interleuquina- 6 y la quimioquina pro-inflamatoria implicada en la activación de las células B y a su vez las enzimas como la colagenasa que disminuye y deteriora la integridad del cartílago (13)

Cabe mencionar que así como el factor de necrosis tumoral alfa es el objetivo del Etanercept, también se ha venido desarrollando otras investigaciones avocados a la vía de la interleuquina-6 que está involucrada de igual forma en la patogénesis de esta enfermedad autoinmune, pero para la relevancia clínica de los diferentes mecanismos de acción no se conoce o no se comprende del todo bien, aun así en algunos estudios recientes ha evidenciado mejora tanto en los signos como en los síntomas, sin embargo el Etanercept cuyo mecanismo se es conocido predomina aún en la terapéutica, así como otros fármacos biológicos (14)

En algunos países, la investigación y el desarrollo hacia los bloqueadores del receptor de la interleuquina-6 han generado controversia en su uso comparado con el anti-TNF , puesto que al usar los fármacos biológicos que utiliza la vía de la interleuquina-6,ha conllevado a cierta mejora de la enfermedad pero con efectos adversos poco aceptables, tales como: tuberculosis , hepatitis B y otras infecciones asociada a la disminución de los glóbulos blancos generado por dichos fármacos , así mismo con elevaciones del colesterol, provocando poca seguridad en el tratamiento (15)

En países europeos, algunos estudios mencionan que el uso de otras vías

de acción farmacológica para detener la respuesta auto inmunitaria y la continua progresión de la enfermedad es posible mediante la administración de Rituximab , en aquellos pacientes cuya terapéutica ha sido refractaria a los anti-TNF, pero para ello sería aconsejable realizar importantes identificaciones de predictores de respuesta, basados en datos clínicos, demográficos, inmunológicos o genéticos para un enfoque de tratamiento más personalizado. Sin embargo, los pacientes incluidos en estos estudios no siempre representan pacientes en la práctica clínica, de tal forma que los estudios observacionales longitudinales podrían ayudar a proporcionar útil información (16)

Debido a una mayor comprensión de los procesos inmunológicos y la fisiopatología de la Artritis Reumatoide en la última década, se ha podido generar un mejor manejo farmacológico con las terapias biológicas, tanto con el anti-TNF y el anti-CD20, y este último en un estudio norteamericano demostró ser de gran ayuda en la mejora clínica en pacientes con previa exposición al anti-TNF (17) Aproximadamente un tercio de todos los pacientes con artritis reumatoide que no lograron un porcentaje de mejora moderada de la enfermedad con el tratamiento de anti-TNF, a pesar de que dos tercios de los pacientes con AR han demostrado ser muy efectivos para mejorar los signos y síntomas y prevenir el daño estructural articular ,un estudio cohorte prospectivo sugiere cambiar a Rituximab (RTX) ya que es más efectivo que cambiar a un anti-TNF alternativo, en individuos con este trastorno que han suspendido un tratamiento con anti-TNF debido a efectos adversos, ineficacia o por el desarrollo de una resistencia secundaria (18)

A Finckh, et al (Suecia, 2010), cohorte observacional analítico, estudió la efectividad del Rituximab versus anti-TNF alternativos sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con AR, se incluyeron 318 pacientes, en la que 155 recibieron Rituximab y 163 el otro fármaco, El beneficio relativo de Rituximab varió con el tipo de falla previa de anti-TNF alternativos : cuando el motivo para cambiar era ineficacia a anti-TNF alternativos anteriores, la mejora longitudinal en DAS28 fue significativamente mejor con RTX que con un anti-TNF alternativo ($p = 0.03$; a los 6 meses, $-1,34$ (IC del 95%: $-1,54$ a $-1,15$) frente a $-0,93$ (IC del 95%: $-1,28$ a $-0,59$), respectivamente). Cuando el motivo del cambio fue otras causas, la mejora longitudinal en DAS28 fue similar para RTX y aTNFs alternativos ($p = 0,40$) (18)

Ángel García, et al (España, 2007), estudio analítico, evaluó la respuesta terapéutica del Rituximab(anti-CD20) comparado al tratamiento refractario de fármacos antiTNF en pacientes con artritis reumatoide debido a que algunos pacientes con anti-TNF no respondieron y otros presentaron reacciones adversas graves o contraindicación. Donde un gran porcentaje los enfermos evidenciaron buena respuesta tras la terapéutica, obteniendo una disminución significativa del score DAS28 con respecto al valor basal tomado antes del estudio. Sin embargo, dos de los individuos no mostraron variaciones clínicamente importantes. Pero se evidenció una disparidad estadísticamente representativa en la media del score DAS28 tras el primer ciclo (DAS28: 5.1 ± 1.2 -Actividad moderada) respecto al basal (DAS28: 6.7 ± 1.4 - Actividad severa), $p=0,039$ (19)

Juan Gómez, et al (España, 2012), estudio observacional prospectivo, se comparó la efectividad del cambio a Rituximab (anti-CD20) con el cambio a anti-TNF alternativos en pacientes con artritis reumatoide; participaron 1124 pacientes de las cuales 591 fueron tratados con Rituximab y 533 fueron tratados con anti-TNF, no hubo diferencias significativas en la reducción de DAS28 a los 6,9 y 12 meses entre los pacientes tratados con Rituximab y los tratados con anti-TNF. Sin embargo, la reducción en DAS 28 fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con Adalimumab/infliximab (anti-TNFs) ($p= 0.001$ y $p=0.05$, respectivamente) (20)

J. de Inocencio Arocena, et al (España, 2009), estudio retrospectivo, evaluaron la efectividad del etanercept en el manejo terapéutico de la artritis reumatoride, a los seis meses de iniciado la terapia farmacológica; Se analizaron 71 individuos. A los seis meses de la terapéutica iniciada el 77,5% de los individuos consiguió el ACRped30 (Criterio de mejoría pediátrico del Colegio Americano de Reumatología, mejoría de la patología se requiere que 3 de los 6 criterios mejoren en un porcentaje determinado (el 30, el 50 o el 70%), el 70,4% de los individuos consiguió el ACRped50 y el 54,9% de los enfermos consiguió el ACRped70, $p < 0,05$ (21)

Luz Cubillos, et al (Colombia, 2017), revisión sistemática, analizaron la efectividad Etanercept, Infliximab y Adalimumab(anti-TNF); Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en los avances y tendencias en el tratamiento de la AR a nivel mundial. Posteriormente, se realizó un estudio retrospectivo y un diseño no experimental, donde se realizó un análisis

estadístico de los resultados de las mediciones clínicas del DAS28 (Disease Activity Score por sus siglas en inglés) de los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. El 47,5% de los pacientes tratados con las tres estrategias evaluadas obtuvieron una mejoría clínica evidenciada por la disminución de los signos y síntomas. El Adalimumab presentó un porcentaje de efectividad del 54%, el Etanercept del 50% y el Infliximab del 50.6%. Siendo el Adalimumab la estrategia con menor costo anual entre las tres tecnologías evaluadas. $p= 0,048$ (22)

Este trabajo surge de la insuficiente evidencia en la comparativa de la efectividad entre fármacos biológicos para la mejora clínica en pacientes con artritis reumatoide y la diferencia en la respuesta al tratamiento de forma independiente con Anti-CD20 y Anti-TNF. La utilidad de esta investigación es poder contribuir con la mejora de los esquemas actuales en el manejo terapéutico de esta enfermedad y conseguir una respuesta loable en la mejora clínica. Así mismo, su importancia es acercar el tratamiento más factible para el paciente, evitando generar efectos secundarios innecesarios o complicación alguna a lo largo y durante el tiempo de su tratamiento.

1.1 Enunciado del problema

¿El anti-CD20 es más efectivo que el anti TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide?

1.2 Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si el anti-CD20 es más efectivo que el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVO ESPECIFICO:

- Determinar el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide con mejora clínica al emplear anti-CD20.
- Determinar el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide con mejora clínica al emplear anti-TNF.
- Determinar si las variables intervinientes influyen en la efectividad del anti-CD20 y el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

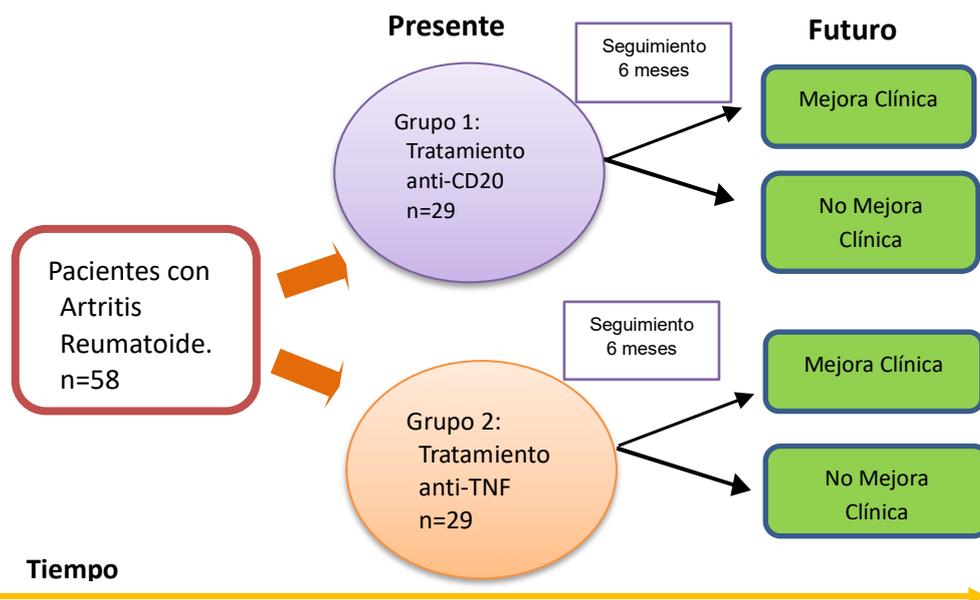
1.3 Hipótesis

Ho: El anti-CD20 es más efectivo comparado con el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide

H1: El anti-CD20 no es más efectivo comparado con el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño de estudio: Estudio analítico, longitudinal, prospectivo, cohorte.



2.2 Población, muestra y muestreo

Población universo:

Pacientes con artritis reumatoide.

Población de estudio

La población estuvo compuesta por todos (as) los (as) pacientes con

artritis reumatoide atendidos (as) en el consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo diciembre 2019 - mayo 2020.

Criterios De Selección

Criterios de Inclusión para Pacientes con Anti-CD20

- Reciben Tratamiento con anti-CD 20 (Rituximab).
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad Artritis Reumatoide por médico reumatólogo refractario a tratamiento a FARMES.
- Score Das 28 mayor de 3,2.
- Pacientes mayores de 30 años de edad.
- Ambos sexos.

Criterios de Inclusión para Pacientes con Anti-TNF

- Reciben Tratamiento con anti-TNF (Etanercept).
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad Artritis Reumatoide por médico reumatólogo refractario a tratamiento a FARMES.
- Score Das 28 mayor de 3,2.
- Pacientes mayores de 30 años de edad.
- Ambos sexos.

Criterios de Exclusión

- No acepten tratamiento con biológicos.
- Con antecedentes de Tuberculosis, Neoplasias, Hepatitis C y B.
- Consumo de sustancias tóxicas: tabaco, alcohol, droga.

Muestra

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Unidad de análisis: Paciente con artritis reumatoide atendido en consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Unidad de muestreo: Historias clínicas de pacientes atendidos en el consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo diciembre 2019 - mayo 2020, que cumplieron con los

criterios de inclusión.

Tamaño Muestral:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó la fórmula estadística para comparación de dos medias [Schouten (1999)](27):

$$n_1 = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\Delta} \right)^2 \frac{1+\phi}{\phi} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\phi)}, \text{ si las varianzas son iguales}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

Donde:

σ^2 = es la varianza esperada en la población i, i=1,2.¹⁷

d = es la diferencia esperada entre las dos medias.¹⁷

$\Delta=d/\sigma$

σ = es la desviación estándar común

$\phi = 1$

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$ con un nivel de confianza del 95%

$z_{1-\beta} = 0,8416$ con una potencia de prueba del 80%

Cálculo: EPIDAT 4.2 Datos de referencia.

Datos:

Varianzas:	iguales
Opción:	opción 1
Diferencia de medias a detectar:	0.910
Desviación estándar común:	1.200
Razón entre tamaño muestrales:	1.00
Nivel de confianza:	95%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	29	29	58

2.3 Definición operacional de variables:

VARIABLES	Nombre	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	REGISTRO
V. Dependiente	Efectividad: Mejora clínica	Cualitativa	Nominal (Dicotómica)	Se evaluó la efectividad de cada tratamiento, empleando el score DAS28 registrada en las historias clínicas durante los controles de 3 y 6 meses, se consideró mejora clínica en los pacientes con artritis reumatoide, cuando se obtuvo valores menores a 3.2 en el score DAS28.	1: Mejora Clínica; <3,2. 0: No Mejora Clínica >3,2
V. Independiente	Tratamiento con Anti-CD20	Cualitativo	Nominal	Haber recibido Rituximab 1000 mg vía intravenosa, con un intervalo de 15 días, durante 6 meses; registrado en la historia clínica.	0: Rituximab
	Tratamiento con Anti-TNF	Cualitativo	Nominal	Haber recibido Etanercept 25 mg, dos veces por semana, durante 6 meses; registrado en la historia clínica.	1: Etanercept
Variables intervinientes					
Sexo		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Género del paciente, registrado en la historia clínica	0: femenino 1: masculino
Edad		Cuantitativa Discreta	De Razón	Años del paciente, registrado en la historia clínica	En años
Lupus eritematoso sistémico		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico (LES) registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí
Tiempo de enfermedad		Cuantitativa Discreta	De Razón	Tiempo de enfermedad según esté registrado en la Historia Clínica	En años
Nivel de educación		Cuantitativa Discreta	De razón	Número total de años de escuela y universidad, obtenido de la historia clínica.	En años
Dislipidemia		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Dislipidemia (Hipercolesterolemia)	0: No 1: Sí
Síndrome de Sjogren		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Síndrome de Sjogren (SS), registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí
Esclerodermia		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Esclerodermia., registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí
Polimiositis		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Polimiositis, registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí
Panarteritis nodosa		Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Diagnóstico de Panarteritis nodosa, registrado en la historia clínica.	0: No 1: Sí

2.4 Procedimientos y Técnicas

A. De la asesoría de la tesis

Constancia de asesoramiento de tesis.

B. De la aprobación del proyecto

Registro y aprobación del proyecto por la Directora de la Escuela de Medicina Humana de la UPAO con Resolución Decanal.

C. De la recolección de datos:

1. Ingresaron a la investigación los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide refractarios a tratamiento con FARMES, atendidos en consultorio externo de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo diciembre 2019- mayo del 2020 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión; se solicitó la autorización para la recolección de datos, la cual fue brindada por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital correspondiente.

2. Se realizó un muestreo por conveniencia a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, conforme llegaron al consultorio externo de reumatología hasta que se completó el número de muestra, en la cual se colocó sus datos en la hoja de recolección de datos. (Anexo 1)

3. Se observó el valor basal del score DAS28 registrado en la historia clínica durante la consulta por el médico reumatólogo; este Score DAS28 es fundamental para valorar la actividad de la artritis reumatoide y es el principal parámetro utilizado para lograr establecer decisiones terapéuticas, consiste en una expresión de fórmula matemática: $DAS28=0,56 \times NAD+0,28 \times NAT+0,7 \times \ln(VSG)+0,014 \times GH$. Donde NAD es

el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(\text{VSG})$ es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (*global health*) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm, además posee una buena validez como herramienta para su uso en la objetivación de la evolución de la enfermedad del paciente. Luego de haber tomado un valor basal se procedió a tomar un nuevo puntaje durante los 3 y 6 meses del periodo de seguimiento. (Anexo 2)

4. Se observó que fármaco biológico que le recetó el medico reumatólogo ya sea Etanercept (anti-TNF) 25 mg, dos veces por semana, o Rituximab (anti-CD20) 1000 mg vía intravenosa, con un intervalo de 15 días, y se les incluyó a los pacientes, ya sea en el Grupo 1 (Con tratamiento ANTI-CD20) o Grupo 2 (Con tratamiento anti-TNF).

5. Durante el periodo de seguimiento se observó el promedio del puntaje del score DAS28 registrado en la historia clínica, durante los controles de 3 y 6 meses. considerando baja actividad de la enfermedad un valor menor de 3,2 del DAS28 y se calificó como mejora clínica de los pacientes con artritis reumatoide.

6. Se incorporaron las variables obtenidas en la hoja de recolección de datos correspondiente.

7. Se reunió la información de las historias clínicas y de todas las hojas de recolección de datos debidamente llenadas y se realizó la base de datos respectiva y posteriormente se procedió a ejecutar el análisis respectivo.

2.5 Plan de análisis de datos

Los datos recopilados de la ficha de recolección se pasaron al paquete estadístico IBM SPSS Statistics 27 y fueron procesados.

Estadística Descriptiva

Los resultados se presentaron en tablas cruzadas con frecuencias absolutas y porcentuales.

Estadística Analítica

Para determinar la asociación entre las variables cualitativas se empleó la prueba estadística de Chi cuadrado y para variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student por seguir una distribución normal.

2.6 Aspectos éticos

Esta investigación se llevó a cabo teniendo en cuenta y respetando las limitaciones éticas y morales que dirigen las investigaciones biomédicas según el código de ética y deontología del colegio médico y el estatuto general de salud (23)

El artículo N° 42 del código de ética y deontología del colegio médico señala que se debe respetar el reglamento internacional para la apropiada utilización de los datos e información obtenida y la preservación de la ética en la investigación (24) teniendo en cuenta las Normas y Principios de la Declaración Helsinki II Capítulo 24 (25)

Así mismo se solicitó y se contó con la autorización brindada por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital correspondiente a pesar de que no se desarrollaron técnicas y procesos invasivos para la investigación y de tal forma se reservó la confidencialidad de los datos. La información de los datos obtenidos fue manejada exclusivamente por el investigador del estudio, además una vez obtenidos se codificaron para conservar el secreto de las identidades de los individuos de los que se incluyeron en la investigación.

Además, este trabajo ha tenido en consideración las veinticinco pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, respetando lo estipulado. Estas pautas han sido elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS. (26)

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Variables intervinientes en la efectividad con Anti-CD20 y Anti-TNF en la mejora clínica de los pacientes con artritis reumatoide atendidos (as) en el consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, periodo diciembre 2019 - mayo 2020

Variables intervinientes	Anti-CD20 (Rituximab) (n= 29)	Anti-TNF (Etanercept) (n= 29)	Valor - p
Edad (años):	62.0 ± 11.3*	51.5 ± 14.2*	0.003
Género:			
Masculino	3 (10%)	3 (10%)	1.000
Femenino	26 (90%)	26 (90%)	
Lupus eritematoso sistémico:			
No	28 (96%)	29 (100%)	1.000
Si	1 (4%)	0 (0%)	
Tiempo de enfermedad:	18.1 ± 11.7*	8.7 ± 5.7*	0.002
Nivel de Educación:	15.4 ± 2.4*	16.3 ± 2.1*	0.299
Dislipidemia:			
No	25 (85%)	27 (92%)	0.317
Si	4 (15%)	2 (8%)	
Síndrome de Sjogren:			
No	26 (90%)	27 (92%)	1.000
Si	3 (10%)	2 (8%)	
Esclerodermia:			
No	29 (100%)	29 (100%)	1.000
Si	0 (0%)	0 (0%)	
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo:			
No	29 (100%)	29 (100%)	1.000
Si	0 (0%)	0 (0%)	
Polimiositis:			
No	27 (92%)	29 (100%)	0.157
Si	2 (8%)	0 (0%)	
Panarteritis nodosa:			
No	26 (90%)	29 (100%)	0.083
Si	3 (10%)	0 (0%)	

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray: Ficha de recolección de datos: 2020.

* Media ± DE (Desviación estándar)

p < 0.05: significativo

Tabla N° 02. Efectividad con Anti-CD20 y Anti-TNF en la mejora clínica de los pacientes con artritis reumatoide atendidos (as) en el consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, periodo diciembre 2019 - mayo 2020.

Tratamiento	Efectividad			RR (IC 95%)	p
	Mejora clínica		Total		
	Si N (%)	No N (%)			
Anti-CD20 (Rituximab)	19 (66%)	10 (34%)	29 (100%)	0.724	0.721
Anti-TNF (Etanercept)	21 (72%)	8 (28%)	29 (100%)	(0.2 – 2.2)	
Total	40 (31%)	18 (69%)	58 (100%)		

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray: Ficha de recolección de datos: 2020.

RR: riesgo relativo

IC: intervalo de confianza

X²: 0.08

p < 0.05: significativo

IV. DISCUSIÓN

La Rituximab es un anticuerpo monoclonal cuya acción selectiva la ejerce sobre las células B, sin perjudicar a las células madres; además, es un fármaco con la única y primera terapia selectiva orientada a las células B, simboliza un acercamiento distinto en el manejo de la enfermedad, puesto que la vía más utilizada fue la vía de las células T; mientras que, las células B ejercen un cargo transcendental en el curso patológico de este trastorno y el Rituximab parece partir este curso, ayudando a establecer la mejora en los pacientes añadido de beneficios terapéuticos duraderos. Etanercept es un fármaco de origen biológico, que al poseer dos copias del receptor p75, tiene la potestad y facultad de ligarse de forma específica a dos moléculas del TNF alfa, impidiendo la probabilidad de que este interactúe con su receptor completo (p55 y p75) en la superficie de la célula. La aproximación del Etanercept por el TNF alfa es cerca de mil veces mejor a la del inhibidor natural (TNF alfa-R). (12,13)

Debido a una mayor comprensión de los procesos inmunológicos y la fisiopatología de la Artritis Reumatoide en la última década, se ha podido generar un mejor manejo farmacológico con las terapias biológicas, tanto con el anti-TNF y el anti-CD20, donde este último en un estudio norteamericano demostró ser de gran ayuda en la mejora clínica en pacientes con previa exposición al anti-TNF. (17)

En la Tabla N° 1 se comparó la información general de los pacientes, dentro de las variables intervinientes como género, lupus eritematoso sistémico, nivel de educación, dislipidemia, síndrome de Sjogren, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis y panarteritis nodosa; no apreciándose diferencias significativas entre ellas; pero si en la edad y tiempo de enfermedad, previas al tratamiento; estos hallazgos coinciden con lo descrito por; Ángel García, et al, en España en el 2007; quienes encontraron que las variables intervinientes fueron similares, al menos en género; sin embargo, el promedio de edad fue de 58 años discrepando con los datos encontrados de los pacientes de este. (22)

En la Tabla N° 2, al momento de realizarse la valoración del grado de efectividad del anti CD20 en los pacientes con artritis reumatoidea, de los 29 pacientes de este grupo, en el 66% presentó mejora clínica. Resultados que, concuerdan con **García**, et al, en España, en el 2007, que evaluó la respuesta terapéutica del Rituximab(anti-CD20), donde un gran porcentaje de los enfermos evidenciaron buena respuesta tras la terapéutica, obteniendo una disminución significativa del score DAS28 con respecto al valor basal tomado antes del estudio, evidenciándose una disparidad estadísticamente representativa en la media del score DAS28 tras el primer ciclo (DAS28: 5.1 ± 1.2 -Actividad moderada) respecto al basal (DAS28: 6.7 ± 1.4 - Actividad severa), $p=0,039$. (22)

En la Tabla N° 2, al verificar la efectividad del anti TNF, se encontró que el 72% presentó mejoría clínica. Resultados que coinciden con Inocencio Arocena, et al, en España, en el 2021, que evaluaron la efectividad del etanercept en el manejo terapéutico de la artritis reumatoride, encontrando mejoría a los 6 meses de iniciado la terapia farmacológica; el 77,5% de los individuos que consiguió el ACRped30, el 70,4% que consiguió el ACRped50 y el 54,9% de los enfermos que consiguió el ACRped70, $p<0,05$. Por otro lado, Cubillos, et al, en Colombia, en el 2017, al analizar la efectividad del Etanercept (anti-TNF); el 47,5% de los pacientes tratados obtuvieron una mejoría clínica evidenciada por la disminución de los signos y síntomas, obteniendo el Etanercept una efectividad del 50%. (19,20)

En la Tabla N° 2 se verifica la efectividad del empleo del Etanercept (anti TNF) en la efectividad para el tratamiento de artritis reumatoidea en relación con el Rituximab (anti CD20); reconociendo un riesgo relativo de 0.724; verificando que el valor alcanzado es suficiente para afirmar que, Rituximab (anti CD20) produce el mismo efecto que el Etanercept (anti TNF) teniendo el mismo efecto ante la artritis reumatoidea ($p>0.05$) lo que permite, corroborar que el Rituximab (anti CD20) tiene la misma efectividad que la Etanercept (anti TNF) en este tratamiento, pudiéndose utilizar cualquiera de estos medicamentos.

Resultados que coinciden con Gómez, et al, en España, en el 2012, que comparó la efectividad del cambio a Rituximab (anti-CD20) con el cambio a

Etanercept (anti-TNF) alternativos en pacientes con artritis reumatoide; donde encontró que, no hubo diferencias significativas en la reducción de DAS28 a los 6,9 y 12 meses entre los pacientes tratados con Rituximab y los tratados con anti-TNF ($p > 0.05$); pero que discrepan con Finckh, et al, en Suecia, en el 2010, que estudiaron la efectividad del Rituximab versus anti-TNF alternativos sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con AR, encontrándose que el beneficio relativo de Rituximab varió con el tipo de falla previa de anti-TNF alternativos, ya que, cuando el motivo para cambiar era ineficacia a anti-TNF alternativos anteriores, la mejora longitudinal en DAS28 fue significativamente mejor con RTX que con un anti-TNF alternativo ($p = 0.03$; a los 6 meses, $-1,34$ (IC del 95%: $-1,54$ a $-1,15$) frente a $-0,93$ (IC del 95%: $-1,28$ a $-0,59$), respectivamente; sin embargo, cuando el motivo del cambio fueron otras causas, la mejora longitudinal en DAS28 fue similar para RTX y aTNFs alternativos ($p = 0,40$), sugiriendo cambiar a Rituximab (RTX), ya que es más efectivo que cambiar a un anti-TNF alternativo, en individuos que han suspendido un tratamiento con anti-TNF debido a efectos adversos, ineficacia o por el desarrollo de una resistencia secundaria. (18,21)

V. CONCLUSIONES

1. El anti-CD20 no es más efectivo que el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.
2. El 66% (n=19) de pacientes con artritis reumatoide presentaron mejora clínica al emplear anti – CD20.
3. El 72% (n=21) de pacientes con artritis reumatoide presentaron mejora clínica al emplear anti – TNF.
4. Las variables edad y tiempo de enfermedad influyeron con la efectividad del anti-CD20 y el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide.

VI. RECOMENDACIONES

1. Se debe realizar un estudio con una muestra poblacional mayor y con un enfoque multicéntrico.
2. En vista que, en este estudio, la efectividad de ambos tratamientos no presento diferencia significativa, en estudios futuros se debe considerar la presencia de efectos adversos al, el costo del medicamento y su accesibilidad para emplear cada uno de estos tratamientos en beneficio de los pacientes con artritis reumatoide.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mora T, Andrade L, Bournalon R. Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. *Med Int Mex.* 2010; 26 (3): 259-268.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria. Colombia, 2013.
3. Castillo M, Ubago R, Flores,S, Beltrán C. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide.[Internet]. Sevilla:Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Disponible en: 3/2011.URL:www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA.
4. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet [Internet]. Elsevier Ltd.* 2011;376 (9746): 1094–108.
5. Sanchez E, Webb R, Rasmussen A, Kelly J, Riba L, Kaufman K, et al. Genetically determined amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;62(12): 3722-3729.
6. Pons B, Massardo L, Wojdyla D, Acevedo E, Laurindo I, Guibert Z et al. ¿Is there something we can learn from rheumatoid arthritis in Latin America? A descriptive report on an inception cohort of 1093 patients. *Ann Rheum Dis.* 2011; 67: 233.
7. Massardo L, Suárez M, Cardiel M, Nava A, Levy R, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America. A consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano de estudio de Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol.* 2012; 15: 203-210.
8. Symmons D. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 17: 717-27.
9. Westwood O, Nelson P, Hay F. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology.* 2011; 45: 379-85.
10. Alpízar R, Díaz J, Vega J, Monge P, Arrieta D y Sáenz R. Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso. Costa Rica, 2016.
11. Carretero M, Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no

responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF, España, 2017; 1:107-108.

12. López J. Informe sobre etanercept. España- Zaragoza, 2011; 1: 1-2.
13. Cohen S, Emery P, Greenwald MW, et al. Reflex Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Result of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2016; 54(9): 2793-806.
14. Aletaha D, Bingham C, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrash R, PTak P, Popik S. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-tnf therapy (SIRROUND-T): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase 3 study. *Lancet.* 201; 389 (10075): 1206-1217.
15. Ching-Tsai Lin, Wen-Nan Huang, Chia-Wei Hsieh, Yi-Ming Chen, Der-Yuan Chen, Tsue-Yi Hsieh, et al. Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patient with rheumatoid arthritis-A three-year study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infectar.* 2017; 52(1): 141-150.
16. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Lund M, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011; 79(9): 1575-80.
17. Harrold L, Reed G, Shewade A, Magner R, Saunders K, John A, et al. Effectiveness of Rituximab for the treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA. *Journal of Rheumatology.* 2015; 42 (7): 1-3.
18. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker U, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 387-93.
19. García A, Mayor M, Vela P, Sánchez-Payá J, Pascual E. Rituximab en el manejo de la artritis reumatoide refractaria a varios anti- TNF. *Ann Rheum Dis.* 2007; 2(3): 6-9.
20. Gómez J, Maneniro J, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero A, et al.

Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: The MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(11): 1861-4.

21. Arocena J, Merino R, Ozb M, Álvarez C y J. García J, Efectividad del etanercept en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *An Pediatr.* 2009; 70(4): ,354-361.
22. Cubillos L, Pinto J, Cardona J, Díaz F, González J. Análisis costo versus efectividad del Etanercept, Infliximab y Adalimumab, en pacientes con artritis reumatoide refractaria [Tesis de titulación]Colombia: Universidad del Rosario, 2017.
23. Ley general de salud N°26846. Concordancias: D.S. N°007-98-SA. PERÚ: 20 DE JULIO DE 2011.
24. Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú, Artículo 42, Lima-Perú, 2007
25. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
26. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 2016.
27. Schouten HJA. Sample size formula with a continuous outcome for unequal group sizes and unequal variances. *Stat Med.* 1999;18:87-91.

ANEXOS

ANEXO 1

EFFECTIVIDAD DEL ANTI-CD20 COMPARADO CON EL ANTI-TNF EN LA MEJORA CLÍNICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

Protocolo de Recolección de datos.

Fecha:..... N° de hoja de recolección.....

I. Datos Generales:

1.1 Número de Historia Clínica:_____

1.2 Edad:_____ Años:_____

1.3 Sexo:_____

1.4 DAS 28(basal):

II. Variable Independiente:

Tratamiento con ANTI-CD20(RITUXIMAB): SI () NO ()

Tratamiento con ANTI-TNF (ETANERCEPT): SI () NO ()

III. Variable Dependiente:

Mejora Clínica (DAS 28 <3,2): SI () NO ()

No Mejora Clínica (DAS 28 > 3,2): SI () NO ()

IV. Variable Intervinientes

Lupus eritematoso sistémico: SI () NO ()

Tiempo de enfermedad: años

Nivel de educación: años

Dislipidemia: SI () NO ()

Síndrome de Sjogren: SI () NO ()

Esclerodermia: SI () NO ()

Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo: SI () NO ()

Polimiositis: SI () NO ()

Panarteritis nodosa: SI () NO ()

ANEXO 2

Nombre y apellido:

HC Nº:

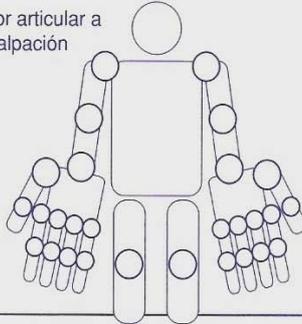
Fecha:

Score de Actividad de la Enfermedad (Disease Activity Score - DAS 28)

Estado articular - Evaluación de 28 articulaciones

(Van der Heijde DMFM y col. J Rheumatol; 20: 579-81. Prevoo MLL y col. Arthritis Rheum; 38: 44-8)

Dolor articular a la palpación



Inflamación articular



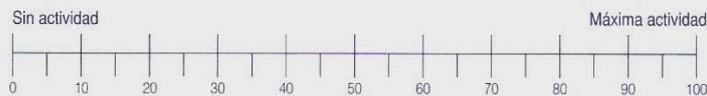
1 Número de articulaciones dolorosas

2 Número de articulaciones inflamadas

3 Eritrosedimentación en mm/h

4 Valoración global del paciente

(Actividad de la enfermedad durante los últimos 7 días)*



* Por favor, deje que el paciente haga la evaluación y lo indique con una línea vertical

Evaluación del paciente en mm

Fórmula para realizar el cálculo de DAS 28

$$0,56 \times \sqrt{\text{N}^\circ \text{ articulaciones } \textcircled{1} \text{ dolorosas}} + 0,28 \times \sqrt{\text{N}^\circ \text{ articulaciones } \textcircled{2} \text{ inflamadas}} + 0,70 \times \ln(\text{Eritrosedimentación } \textcircled{3}) + 0,014 \times (\text{Valoración global del paciente en mm } \textcircled{4}) = \text{DAS 28}$$

Evaluación DAS 28

DAS 28 Actual	DAS 28: Diferencia con el valor inicial		
	> 1,2	> 0,6 y ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 Inactiva	Buena respuesta	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 3,2 ≤ 5,1 Moderada	Respuesta moderada	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 5,1 Muy activa	Respuesta moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

DAS 28:

Este índice se utiliza para evaluar la actividad de los pacientes con Artritis Reumatoidea e incluye 28 articulaciones dolorosas, inflamadas, eritrosedimentación y una escala análoga visual general completada por el paciente.

Hay una versión que sólo difiere que en vez de evaluar la eritrosedimentación incluye la PCR (Proteína C Reactiva) El rango va de 0 a 9,4.

Se considera baja actividad < a 3,2 Moderada actividad >3,2 a <5,1 Alta actividad > 5,1

La tabla anexa muestra características de los respondedores.

Consentimiento Informado

Estimado Sr(a):

Soy estudiante de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego y estoy llevando a cabo un estudio sobre “EFECTIVIDAD DEL ANTI-CD20 COMPARADO CON EL ANTI-TNF EN LA MEJORA CLÍNICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”, como requisito para obtener mi Título profesional de Médico Cirujano. El objetivo del estudio es determinar si el anti-CD20 es más efectivo que el anti-TNF en la mejora clínica de pacientes con artritis reumatoide. Solicito su autorización para que participe voluntariamente de este estudio.

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

Desde ya le agradecemos su participación.

Participante: