



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON
INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS,
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES.**

Tesis para Obtener el Grado de:
Especialista en Medicina Familiar

Presenta:
Hugo Eduardo Chávez Morales

Asesor Clínico:
Dr. Enrique Ávalos Romero

Asesor Metodológico:
Dra. Martha Elena Trujillo Ávalos

Aguascalientes, Ags., febrero de 2013



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

HUGO EDUARDO CHÁVEZ MORALES
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON INFILIXIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS, DELEGACIÓN AGUASCALIENTES”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Familiar

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 14 de Febrero de 2013.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



AGUASCALIENTES, AGS. FEBRERO 2013.

DR. RAUL FRANCO DIAZ DE LEON.
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

PRESENTE.

Por medio de la presente, le informo que el Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 1 IMSS de la Delegación Aguascalientes:

HUGO EDUARDO CHÁVEZ MORALES.

Ha concluido satisfactoriamente el trabajo de titulación denominado:

**“PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON
INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS,
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES”.**

Número de registro **R-2012-101-12** del Comité local de investigación en Salud No. 101

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: **TESIS.**

El Dr. Hugo Eduardo Chávez Morales asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo cumpliendo con la normatividad en investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos Alberto Prado Aguilar'.

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR.

COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL**

Aguascalientes, Ags., febrero de 2013

**DR. CARLOS PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES**

Por medio de la presente le informo que el residente de Medicina Familiar del HGZ No. 1 del IMSS de la Delegación Aguascalientes.

Dr. Hugo Eduardo Chávez Morales

Ha cumplido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

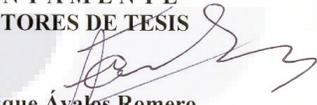
“PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON INFILIXIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS, DELEGACIÓN AGUASCALIENTES”.

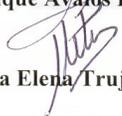
Número de registro: **R-2012-101-12** del Comité Local de Investigación No. 101.

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: **TESIS**

El residente Hugo Eduardo Chávez Morales asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga definitiva ante el comité que Usted preside, para que sea nombrado el jurado para su evaluación. Sin otro particular agradezco a Usted la atención que de a la presente y quedo a su disposición.

**A T E N T A M E N T E
DIRECTORES DE TESIS**


Dr. Enrique Ávalos Romero


Dra. Martha Elena Trujillo Ávalos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

**“PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON
INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS,
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES”.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

DR. HUGO EDUARDO CHÁVEZ MORALES

DIRIGIDO POR:

DR. ENRIQUE ÁVALOS ROMERO Y DRA. MARTHA ELENA TRUJILLO ÁVALOS

SINODALES

PRESIDENTE: _____
SECRETARIO: _____
VOCAL 1: _____
VOCAL 2: _____
VOCAL 3: _____

DR. CARLOS PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
DEDICATORIAS	5
AGRADECIMIENTOS	6
ACRÓNIMOS	7
RESUMEN	8
I. INTRODUCCION	10
II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	12
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
Descripción de las características socioeconómicas y culturales.	15
Panorama del estado de salud.	16
Panorama del Sistema de Atención en Salud.	17
Descripción de la naturaleza del problema.	17
Descripción de la distribución del problema.	18
Descripción de la gravedad del problema.	18
Análisis de los factores más importantes que pueden influir en el problema.	19
Argumento conveniente de que el conocimiento disponible para solucionar el problema no es suficiente para solucionarlo.	20
IV. LISTA DE CONCEPTOS	21
Remisión.	21
Artritis Reumatoide.	21
Terapia Biológica.	21
Infliximab.	21
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
VI. MARCO TEÓRICO	23
REMISIÓN	23

Disease Activity Score (DAS).....	26
ARTRITIS REUMATOIDE.....	27
TERAPIA BIOLÓGICA.....	31
INFLIXIMAB.....	34
VII. JUSTIFICACIÓN.....	35
VIII. OBJETIVOS.....	36
IX. METODOLOGÍA.....	37
TIPO DE ESTUDIO.....	37
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	37
CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	37
TIPO DE MUESTREO.....	38
LOGÍSTICA.....	38
TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	38
PLAN DE ANÁLISIS.....	40
VARIABLES.....	41
X. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
XI. RESULTADOS.....	43
XII. DISCUSIÓN.....	51
XIII. LIMITACIONES.....	53
XIV. CONCLUSIONES.....	56
XV. RECOMENDACIONES.....	58
XVI. GLOSARIO.....	58
XVII. BIBLIOGRAFÍA.....	60
ANEXOS.....	64
ANEXO 1.....	64
ANEXO 2.....	65
ANEXO 3.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Nuevos criterios de remisión del ACR/EULAR, 2010.....	26
Tabla 2 Conjunto de variables y su puntuación para el computo global.	30
Tabla 3 Valores iniciales y finales de DA S28*PCR de 31 pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab.....	43
Tabla 4 Valores iniciales y finales de DA S28*VSG de 31 pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab.....	45
Tabla 5 Estadísticos de muestras relacionadas.....	48
Tabla 6 Prueba de muestras relacionadas.....	48
Tabla 7 Comparación entre el número de pacientes con remisión medida por PCR O VSG.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura del anticuerpo monoclonal quimérico, infliximab con sitios de fijación a TNF a libre a una porción IgG1 de origen humano	34
Figura 2 Porcentajes de pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab	43
Figura 3 Actividad de la Proteína C Reactiva (PCR) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab	46
Figura 4 Numero de articulaciones Tumefactas (NAT) y Sensibles (NAS) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab	46
Figura 5 Valores de VSG (mm/h) al inicio y al final de tratamiento con Infliximab	47
Figura 6 Valores de VSG (mm/h) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab	47
Figura 7 Valores promedio y desviación estándar de PCR, NAT, NAS y DAS al inicio y al final del tratamiento con Infliximab	49
Figura 8 Porcentaje de Remisión de la AR obteniendo a partir de los valores de DA S28*PCR.....	50

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mis padres, con todo mi amor, respeto y agradecimiento porque Dios me premió con ellos y hoy doy gracias a la vida que me hayan aconsejado y acompañado en el camino vital de mi existencia por ellos y para ellos mis logros presentes y futuros.

A mi hermana Rosy, por ser mi mejor amiga y mi cómplice en la aventura de la vida y el conocimiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente:

A Dios, porque aunque no lo vea sé que existe y dirige mis actos en el alivio del dolor.

Al milagro de la vida...

Al Dr. Enrique Ávalos Romero, por su amable asesoría, por su apoyo incondicional y porque me ha compartido parte de sus valiosos conocimientos y experiencias.

A la Dra. Martha Elena Trujillo Ávalos, por todo el apoyo brindado con amabilidad y paciencia.

A la Dra. Ana Hortensia López Ramírez, por su amistad y porque me ha contagiado su pasión por la Medicina Familiar.

Al Dr. Sergio Ramírez González por su valiosa colaboración en la realización de esta tesis.

A mis compañeros de especialidad, por las horas de estudio y de alegrías compartidas.

ACRÓNIMOS

SIGLAS	SIGNIFICADO
ABA	Abatacept
ACPA	Anticuerpo Antipéptido Citrulinado
ACR	American Collage of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
BIOBADASER	Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas.
DAS	Disease Activity Score
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ETN	Etanercept
EULAR	Liga Europea contra la Artritis Reumatoide
EVA	Escala Visual Analógica
FARMES	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
FR	Factor Reumatoide
FUMERAC	Fundación Mexicana para Enfermos Reumáticos
GPC	Guías de Práctica Clínica
GUIPCAR	Guía de Práctica Clínica Para el Manejo de la AR en España
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HGZ	Hospital General de Zona
IFX	Infliximab
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
NAT	Número de articulaciones tumefactas
NAS	Número de articulaciones sensibles
OMERACT	Outcome Measures of Rheumatology
PCR	Proteína C Reactiva
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)
RTX	Rituximab
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SER	Sociedad Española de Reumatología
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

RESUMEN

PARÁMETROS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA CON INFlixIMAB EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1, IMSS, DELEGACIÓN AGUASCALIENTES.

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, con predisposición genética, de etiología desconocida, caracterizada por una sinovitis simétrica erosiva. El dolor, la rigidez y la inflamación poliarticular son las principales manifestaciones clínicas de la AR. Afecta al 1% de la población adulta y se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y 60 años de edad. El tratamiento de la AR tiene por objeto disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular, contrarrestar la discapacidad, mejorar la calidad de vida del paciente y frenar la progresión de la enfermedad, tratando de conseguir la remisión o mantener la mínima actividad clínica posible. Entre los fármacos de elección en el tratamiento de la AR se encuentran los FARMES, sin embargo sólo logran disminuir los síntomas más no la progresión de la enfermedad. En este contexto, debido a que el TNF- α y la IL-1 están directamente involucrados en la patogénesis de la AR, se han desarrollado medicamentos dirigidos a contrarrestar sus efectos proinflamatorios. Estos fármacos se conocen como terapia biológica, siendo el infliximab el más utilizado en el IMSS. Entre un 40 y 50% de los pacientes no responden al tratamiento. Debido a esto, es necesario contar con un registro de la respuesta que tienen los pacientes al tratamiento con fármacos biológicos. Para esto, existen diversos índices compuestos entre los que destaca el DAS28, un instrumento que mide la remisión de la enfermedad considerando parámetros clínicos, de laboratorio y de valoración de la capacidad funcional del paciente. Es la medida utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de AR y, además, se ha incluido en diversas guías de práctica clínica para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.

OBJETIVO

El presente estudio tiene por objeto revisar los parámetros de remisión en pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica con infliximab en el HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes, utilizando para esto, el instrumento DAS28, en el periodo comprendido de enero del 2007 a enero del 2012.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, observacional y transversal. Se revisaron expedientes clínicos físicos y/o electrónicos para obtener: el número de articulaciones sensibles, el número de articulaciones inflamadas, los valores de VSG y PCR, así como entrevista para la evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente; posteriormente se procedió a la obtención del valor del DAS28 para determinar el grado de remisión mediante metodologías estandarizadas y, finalmente, se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos, también se obtuvo el porcentaje de remisión en estos pacientes. Se

consideró como remisión de la enfermedad, un valor de DAS28 menor 2.6. Esta investigación se realizó bajo las especificaciones del Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en materia de Investigación para la Salud.

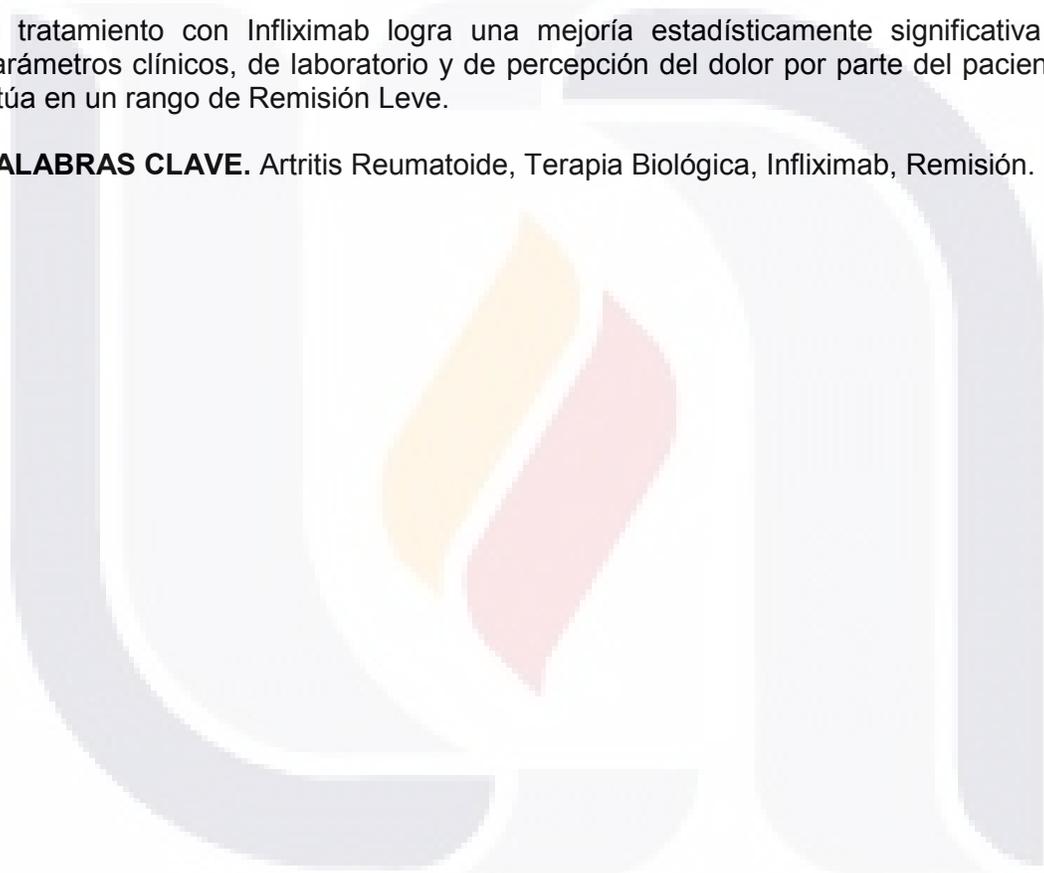
RESULTADOS

Se revisaron 31 expedientes clínicos de pacientes con AR tratados con Infliximab. Este fármaco logró disminuir de forma significativa los valores de PCR, VSG, NAT, NAS, EVA y DAS28. En lo referente a la remisión, el Infliximab logró un 19% de Remisión Total, 42% de Remisión Leve y 39% de Remisión Moderada.

CONCLUSIONES

El tratamiento con Infliximab logra una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros clínicos, de laboratorio y de percepción del dolor por parte del paciente, y se sitúa en un rango de Remisión Leve.

PALABRAS CLAVE. Artritis Reumatoide, Terapia Biológica, Infliximab, Remisión.



I. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por una actividad inflamatoria exacerbada. Debido a ello, la evaluación válida, fiable, sensible y diferencial de la actividad inflamatoria en esta enfermedad es esencial en la práctica clínica para tomar decisiones terapéuticas y valorar la respuesta al tratamiento¹. Ahora bien, tradicionalmente, la actividad inflamatoria de la AR se ha medido de forma indirecta mediante parámetros clínicos como: recuentos e índices articulares de dolor y tumefacción, escalas de dolor, y de valoración global de la enfermedad por el paciente y por el médico, junto con parámetros analíticos de inflamación y hallazgos radiológicos¹.

En este sentido, durante la valoración de la respuesta al tratamiento indicado al paciente con AR, debe evaluarse el grado de remisión clínica. Este parámetro se ha definido como la ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad y, además, la ausencia de progresión del daño estructural articular¹.

Con respecto a lo anterior, los métodos empleados actualmente para evaluar la remisión en AR en la práctica clínica y en los ensayos clínicos, consisten en índices compuestos basados en una combinación de parámetros clínicos y de laboratorio, indicadores de la actividad de la enfermedad; entre ellos pueden citarse: los Criterios del American Collage of Rheumatology (ACR), el Disease Activity Score (DAS) y el Simplified Disease Activity Index (SDAI). Estos índices han sido validados y sensibles al cambio en múltiples estudios².

Dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) no existen estudios que aporten información acerca de la respuesta que los pacientes con AR presentan ante la administración de terapia biológica. Debido a que la aplicación de este tipo de terapia conlleva riesgos en la salud integral del paciente, resulta de suma importancia realizar estudios que aporten información sobre la respuesta al tratamiento mediante índices cuantitativos y cualitativos, validados con un instrumento de medición. Por ello, el presente estudio tiene por objeto revisar los parámetros de remisión clínica en pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica, específicamente con infliximab, debido a que

se trata del agente biológico más frecuentemente utilizado en el tratamiento de esta enfermedad.



II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Numerosos estudios han investigado y comparado los efectos de fármacos modificadores de la enfermedad tradicionales (FARME's) y los de agentes biológicos, utilizando para ello instrumentos de medición diversos, especialmente el DAS28.

St. Clair y col. (2004)³, realizaron un estudio en 1004 pacientes mayores de 18 años y menores de 75, con una duración de la enfermedad igual o menor a tres años, divididos en tres grupos: tratados con metotrexato-placebo, metotrexato-infliximab a dosis de 3 mg/Kg y metotrexato-infliximab a dosis de 6 mg/Kg. De acuerdo con los resultados de esta investigación, los pacientes que recibieron infliximab, independientemente de la dosis, mostraron mejores resultados en la escala DAS28 y presentaron mayor tasa de remisión que aquéllos que recibieron sólo metotrexato.

Ruano y col., (2005)⁴, estudiaron las condiciones de utilización del infliximab en AR, así como la efectividad del tratamiento y los efectos adversos. Realizaron un estudio retrospectivo, incluyendo pacientes tratados con infliximab desde enero de 2001 hasta marzo de 2003. El 25% de los pacientes recibió dosis superiores a 3 mg/Kg y el 12% a intervalos inferiores a 8 semanas. Con respecto a los resultados de efectividad del tratamiento, se observó mejoría de los parámetros objetivos. La conclusión del estudio es que el tratamiento con fármacos anti-TNF suponen una alternativa importante en el tratamiento de la AR por su perfil de efectividad-seguridad, pero es importante conocer el marco de utilización de estos.

Martin, Gabay y Finckh, (2007)⁵, hicieron una revisión sistemática en pacientes con AR temprana que iniciaron tratamiento con terapia biológica con infliximab. Estos autores afirman que este agente biológico es más eficiente en aquéllos pacientes que iniciaron el tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad, que en los pacientes que lo recibieron de forma tardía.

Van der Bijl y col (2007)⁶, realizaron un estudio con 120 pacientes para evaluar la eficacia de la combinación de infliximab y metotrexato en el tratamiento de la AR,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

utilizando la herramienta DAS para evaluar la remisión y encontraron que en 67 pacientes (56%) la actividad de la enfermedad disminuyó.

Por otra parte, Lipsky, Van der Heijde y col. (2000)⁷ valoraron la efectividad de la administración de dosis repetidas de infliximab en combinación con metotrexato para controlar las manifestaciones clínicas de la AR en un periodo de un año. Los pacientes en estudio fueron divididos en dos grupos: metotrexate-placebo y metotrexato-infliximab a dosis de 3 ó 10 mg/Kg, durante 54 semanas. Estos autores encontraron que el 50% de los pacientes del grupo que recibió metotrexate-placebo, abandonó el tratamiento por falta de respuesta, mientras que en aquéllos que recibieron infliximab, sólo el 21% abandonó el tratamiento.

Sidiropoulos y col. (2004)⁸, reafirman la utilidad del DAS28, no sólo como herramienta para la valoración de la actividad de la enfermedad, sino también como un indicador importante para el médico de la necesidad de ajustes terapéuticos. Se trató de un estudio observacional con pacientes con diagnóstico de AR que recibieron infliximab durante 20 meses, debido a la intensidad de las manifestaciones clínicas (DAS > 3.7). Estos autores consideraron que el tratamiento debía de ajustarse (aumento de la dosis de metotrexato o disminución del tiempo de administración de infliximab) de acuerdo con los resultados arrojados por DAS, y como referencia se tomó un punto de quiebre en el DAS ≤ 2.4 .

En un estudio realizado por Vander y col. (2005)⁹, se validó el DAS28 en pacientes bajo tratamiento con infliximab, concluyendo que los datos aportados por este instrumento de medición, en un momento determinado, permite tomar la importante decisión de incrementar la dosis de infliximab.

En Bélgica, Durez y col. (2005)¹⁰ realizaron un estudio prospectivo con 511 pacientes con AR para medir la eficacia y seguridad del aumento de las dosis de infliximab. Los resultados demuestran que la mejoría en la inflamación articular comienza a observarse en la semana 22 del tratamiento y sólo en un 22% de la población en estudio se necesitó incrementar la dosis de infliximab en la semana 30.

Bejarano y col. (2010)¹¹ valoraron en 18 pacientes los beneficios de la terapia biológica ocho años después de finalizar el tratamiento y encontraron que cuatro pacientes presentaron remisión de la enfermedad, valorada mediante el DAS28, RAQoL y HAQ (los dos últimos son cuestionarios que miden la calidad de vida).

Breedveld y col. (2004)¹² concluyeron que el tratamiento durante dos años con infliximab, en combinación con metotrexato, inhibe la progresión del daño estructural en pacientes con AR temprana. Estos autores también afirman que la intervención temprana con infliximab en pacientes con AR activa, provee de beneficios a largo plazo y previene la progresión radiográfica en la enfermedad y, además, contribuye a preservar la integridad articular.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- **Sujeto:** pacientes con artritis reumatoide.
- **Objeto:** parámetros de remisión en pacientes en tratamiento con terapia biológica con infliximab.
- **Lugar:** HGZ No. 1.
- **Contexto:** Aguascalientes, Ags. De enero del 2007 a enero del 2012.

Descripción de las características socioeconómicas y culturales.

A nivel mundial, la prevalencia de la AR está entre el 0.5 y el 1% de la población, en mayor proporción afecta a mujeres en edades comprendidas entre los 20 y los 60 años de edad^{4, 13}. La proporción es de 3 mujeres afectadas por cada hombre. Esta enfermedad no tiene predilección por raza ni se relaciona con áreas geográficas o condiciones climáticas. La mayor parte de los pacientes con AR tienen un nivel de estudios básicos que abarca primaria y secundaria; casi todos cuentan con redes sociales y familiares de apoyo. La gran mayoría de las mujeres afectadas son amas de casa, mientras que otras tienen empleos de tiempo completo. Se ha observado mayor frecuencia en población urbana que rural¹⁴.

En México, el número de personas afectadas por la AR asciende a los 2 millones, de los cuales el 75% son mujeres de entre 20 y 30 años de edad, es decir, grupos en edad productiva.

En Aguascalientes, de acuerdo con la información más reciente generada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)¹⁵, en el Censo de Población y Vivienda 2010, existen 1'184,996 habitantes. De esta población, 608,358 son mujeres (51.33%) y 576,638 son hombres (48.67%). La población con acceso a servicios médicos en el IMSS es de 530,445 habitantes. Actualmente, cerca de 12,000 personas se ven afectadas por esta enfermedad, siendo la mayoría, mujeres dedicadas al hogar y con niveles de educación básicos.

Panorama del estado de salud.

La AR es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que afecta al 1% de la población adulta y, aunque es una enfermedad sistémica, muestra franca predilección por inflamar las articulaciones sinoviales de manera crónica, causando destrucción y deformidad. Una proporción grande de los pacientes desarrolla limitaciones funcionales y la mitad de todos ellos pierde capacidad de trabajo dentro de los primeros 10 años de evolución de la enfermedad⁴.

Hace más de tres décadas, la AR era considerada una enfermedad devastadora en la que el tratamiento sólo era capaz de mejorar los síntomas sin detener su evolución natural respecto a la progresión del daño estructural, el deterioro funcional, la aparición de comorbilidades y la reducción de la esperanza de vida¹⁶.

Inicialmente, los AINES eran utilizados para mejorar los síntomas, sin embargo, no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad. Por fortuna, en los últimos diez años el diagnóstico y el tratamiento precoz, el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)¹⁷ a dosis altas y en combinación, las estrategias de tratamiento con objetivos de alcanzar grados muy bajos de actividad, el uso racional de infiltraciones locales y la comercialización de nuevos fármacos que consiguen frecuencias de mejoría superiores, han conseguido cambios sustanciales en el pronóstico de la enfermedad¹⁸.

El tratamiento de la AR persigue varios objetivos, como la disminución de la actividad inflamatoria (dolor y tumefacción articular), mejorar la capacidad funcional y calidad de vida, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir las posibles complicaciones¹⁷.

En los últimos años se han desarrollado terapias dirigidas contra citocinas inflamatorias, globalmente conocidas por el nombre de terapias biológicas, que han mostrado una mejor eficacia que los medicamentos FARMES conocidos hasta el momento, consiguiendo en un mayor número de pacientes, la remisión de la enfermedad¹⁷.

Panorama del Sistema de Atención en Salud.

En el contexto de atención al paciente con AR se cuenta, en la capital del Estado de Aguascalientes, con el Hospital General de Zona No. 1, “José Luis Ávila Pardo”, donde se cuenta con el servicio de Reumatología, que proporciona atención a la derechohabencia en los turnos matutino y vespertino. Sus instalaciones cuentan con la Sala de Terapia Biológica, donde se aplican agentes biológicos de manera ambulatoria a pacientes con enfermedades diversas, entre ellas la AR. El estado también cuenta con el Centenario Hospital “Miguel Hidalgo”, donde se brinda la consulta de reumatología.

Con relación al manejo de esta enfermedad en nuestro País, la Guía de Práctica Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del 2009, en el apartado 4.2.1.5. Terapia Biológica, señala que la indicación de la terapia biológica incluye a pacientes con AR activa o estructuralmente progresiva, con falla a metotrexato.

Dentro del Sistema de Atención en Salud en México, se cuenta con la Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide de la Secretaría General de Salud.

La Guía del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de Agentes Biológicos en enfermedades reumáticas, así como el Comité de Consenso de Biológicos del Colegio Mexicano de Reumatólogos en las tablas 2 a 5, especifican la selección del paciente, falla terapéutica, contraindicaciones, precauciones, evaluaciones y suspensión del tratamiento¹⁹.

Descripción de la naturaleza del problema.

Debido a que la AR es una enfermedad crónica, con variaciones clínicas y con respuestas fluctuantes a los tratamientos empleados, es necesario contar con un registro que documente parámetros de remisión medidos a través de un instrumento, el DAS28, que ha sido validado internacionalmente y aplicado en diversos estudios, para que, de esta manera, se puedan tomar decisiones terapéuticas para el paciente reumático.

La Guía de Práctica Clínica Para el Manejo de la AR en España (GUIPCAR) considera que el momento actual de la curación de la AR es utópico y el objetivo del tratamiento debería ser la remisión de la enfermedad y no una actividad inflamatoria baja²⁰. Aunque este concepto está bien interiorizado entre los reumatólogos, la descripción objetiva del estado de remisión es controvertida²¹.

Dado que no existe un “patrón de oro” que ayude a definir con claridad esta situación, los reumatólogos han tenido que extrapolar ciertos síntomas y signos para equipararlos al concepto de ausencia de actividad, lo que ha generado un nuevo problema, la dificultad para diferenciar la presencia de actividad de su ausencia, dos estados antagónicos que nos indican que la especificidad de los criterios de remisión está definida principalmente por la sensibilidad para detectar niveles muy bajos de inflamación¹⁸.

Descripción de la distribución del problema.

Actualmente, la AR afecta al 1% de la población mundial, presentándose en 5 de cada 1000 personas adultas. Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, especialmente entre los 20 y los 60 años.

De acuerdo con un estudio realizado por La Fundación Mexicana para Enfermos Reumáticos (FUMERAC) en el año 2012, en México, 2 millones de habitantes padecen de AR. De estos, el 75% son mujeres de entre 20 y 60 años de edad.

Descripción de la gravedad del problema.

La AR es una enfermedad inflamatoria de curso crónico que muestra franca predilección por inflamar articulaciones sinoviales, causando destrucción y deformidad. Muchos de los pacientes que se ven afectados por la AR llegan a desarrollar limitaciones funcionales importantes que limitan sus actividades personales, familiares y laborales^{4, 13}.

El tratamiento integral de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, vitar la progresión de la lesión articular estructural y prevenir la invalidez de los pacientes.

Un problema frecuente en la práctica diaria es la gran variabilidad de respuestas que presentan los pacientes a las diversas terapias biológicas, de tal modo que, entre un 20 y un 40% no van a responder. De manera sencilla, se pueden clasificar los factores predictores de respuesta en no genéticos y genéticos. Lógicamente, esto supone un alto costo económico, a la vez que va a exponer, de forma innecesaria, a pacientes no respondedores a efectos adversos²².

Por lo anterior, resulta necesario contar con un registro que documente la respuesta que tienen los pacientes a la aplicación de la terapia biológica y, de acuerdo con los resultados generados, tomar decisiones terapéuticas.

Análisis de los factores más importantes que pueden influir en el problema.

Se debe tener en cuenta que incluso los nuevos agentes biológicos no logran la respuesta necesaria en más de un 40–50% de los pacientes, además, es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo; esto se debe a factores genéticos y no genéticos²³.

En un estudio de cohorte con 3,646 pacientes realizado por Hyrich *et al*²², se analizaron los factores que pueden influir en la buena o mala respuesta a la terapia biológica, y concluyeron que la baja discapacidad física al inicio del tratamiento se comporta como un predictor de respuesta a la terapia anti-TNF. Con respecto al género, las mujeres alcanzaron menor porcentaje de remisión, al igual que ocurrió con el hábito tabáquico en relación con la respuesta a infliximab. En este mismo estudio, encontraron que el uso de metotrexato asociado al tratamiento anti-TNF (infliximab), actuó como un fuerte predictor de respuesta, en tanto que el fallo previo a varios FARMES se acompañó de un menor porcentaje de remisión.

Por ello, surge la necesidad de documentar la respuesta de los pacientes a la aplicación de la terapia biológica, medida a través de parámetros de remisión clínica; esto resultará de gran relevancia en la toma de decisiones terapéuticas y en el progreso del paciente reumático.

Argumento conveniente de que el conocimiento disponible para solucionar el problema no es suficiente para solucionarlo.

Debido a la falta de información reveladora a cerca del progreso de los pacientes reumáticos en tratamiento con terapia biológica, y tomando en cuenta el porcentaje alto de pacientes que no responden a dicho tratamiento, se hace necesario el documentar objetivamente, mediante variables cuantitativas y cualitativas, la remisión clínica de la enfermedad.



IV. LISTA DE CONCEPTOS

Remisión.

Ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad y además la ausencia de progresión del daño estructural articular.

Artritis Reumatoide.

Enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de origen autoinmunitario, que frecuentemente deforma y destruye las articulaciones. Tiene como tejido diana al sinovial.

Terapia Biológica.

Según la Agencia Europea del Medicamento, son los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares. Diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica.

Infliximab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y ratón) de tipo IgG1, afín al TNF- α libre y a su receptor transmembranal, de manera que a través de la inhibición de esta citocina, reduce sus efectos proinflamatorios.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el grado de remisión de los pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica con infliximab en el HGZ No. 1, IMSS, Aguascalientes?



VI. MARCO TEÓRICO

REMISIÓN

El objetivo del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad, aunque en la actualidad aún se considera una enfermedad crónica, sin curación. Sin embargo la remisión es posible en una proporción importante de enfermos¹⁷. La meta es la remisión de los síntomas articulares, regreso de la funcionalidad y el mantenimiento de la remisión con FARME²⁴. Si ésta no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad, buscando los objetivos de alivio sintomático, preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales, mantener la calidad de vida. Se debe pretender enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR¹⁷.

La remisión clínica de la AR se ha definido clásicamente como la ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad y además, la ausencia de progresión del daño estructural articular¹. La mayor parte de las definiciones de remisión propuestas se basan en parámetros clínicos. Se define remisión como el alcance de cualquiera de los límites establecidos en cada uno de los índices de actividad constatados como el DAS 28 menor de 2.6.

Muchos de los ensayos clínicos actuales describen mejorías ACR50 en el 40 o 50% de los pacientes y remisiones en el 20 o el 30%, indicando que en la actualidad, la remisión es un objetivo terapéutico posible¹⁸.

El objetivo terapéutico de la AR incluye el alivio del dolor y la inflamación, la prevención del daño estructural, y si es posible, restaurar las alteraciones de la capacidad funcional. En los últimos años, conseguir una actividad inflamatoria baja durante periodos prolongados, se ha considerado un éxito importante. La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) considera una “respuesta clínica significativa” a la consecución de un ACR70 durante al menos seis meses, y el grupo OMERACT (Outcome Measures of Rheumatology) ha definido como enfermedad mínima

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

residual a una situación en la que el paciente está temporalmente libre de síntomas o con una actividad muy baja, definida como un DAS menor de 2.85²⁵.

Todos estos estados se podrían considerar un éxito, sin embargo, se ha descrito que incluso pacientes en remisión clínica tratados con FARME pueden tener progresión del daño estructural, comprometiendo la capacidad funcional a largo plazo^{26, 27, 28}. Estos datos indican que incluso un estado de actividad baja puede ser insuficiente para detener los desenlaces de la enfermedad.

La presencia de articulaciones inflamadas, secundariamente el dolor articular y la elevación de los reactantes de fase aguda son las consecuencias más directas del proceso inflamatorio y estas variables deberían ser suficientes al momento de valorar la actividad de la enfermedad en el paciente. Sin embargo, la complejidad del proceso inflamatorio, la falta de precisión de la exploración clínica y la naturaleza permanente de las lesiones producidas hacen de la valoración de la actividad inflamatoria un proceso complejo¹⁸.

El uso de índices, que combinan diversas variables para obtener un resultado único, es mejor que la utilización de las variables aisladas, y las variables más útiles y precisas se han incluido dentro del conjunto de datos de medidas recomendadas por la ACR y la EULAR. Los índices de actividad que incluyen las medidas recomendadas en el conjunto de datos cumplen los criterios de validez recomendados para ser útiles en la práctica clínica, pero además, tienen otras ventajas como por ejemplo, que pueden ser útiles tanto para medir actividad como mejoría, son relativamente fáciles de calcular, pueden ser utilizados también en los ensayos clínicos, y así, sus resultados son más interpretables y, finalmente, permiten que el paciente comprenda mejor su enfermedad y entienda los motivos de las modificaciones terapéuticas¹⁸.

Dentro de los índices compuestos, el DAS y sus derivados y el Simplified Disease Activity Index (SDAI) son los índices más utilizados en la práctica clínica y el uso de puntos de corte para clasificar a los pacientes en diferentes grados de actividad, que han sido validados frente a medidas de desenlace importantes, permiten no sólo tener una

interpretación global de la cantidad de inflamación en un momento dado, sino también comparar medidas entre pacientes y la respuesta al tratamiento^{29, 30, 31}.

Mediante el uso de diferentes variables, la clasificación del estado de remisión se puede abordar desde dos perspectivas, con un modelo categórico o con uno dimensional. En el modelo categórico, la clasificación del estado de remisión depende de que se cumplan criterios en donde cada una de las variables tiene su propio nivel de corte y se debe cumplir varios o todos de la lista escogida. Este tipo de modelos es el que se usa generalmente en los criterios de clasificación de muchas enfermedades y están diseñados para ser útiles en un conjunto de pacientes, más no para valorar un paciente concreto. Aunque estos criterios se siguen usando, presentan problemas debido a que son excesivamente restrictivos, de manera que pocos pacientes llegan a cumplirlos, e incluyen variables como la fatiga, la rigidez matutina o la inflamación de las vainas tendinosas, que no están incluidas en las variables del conjunto de datos y no siempre se evalúan en los ensayos clínicos o en la práctica clínica¹⁸.

De todos los índices clínicos, la clasificación de remisión basada en el DAS es la más utilizada. Un DAS < 1.6 (con índice articular amplio) se correlaciona bien con los criterios de remisión de la ACR, pero es el DAS con el índice articular reducido (DAS28) el que más se utiliza. Un DAS28 < 2.6 se corresponde aceptablemente con cumplir los criterios de remisión de la ACR.

A continuación se muestran los nuevos criterios del American College of Rheumatology (ACR)/ European League contra la AR (EULAR) de remisión clínica de la AR.

Definición categórica (hay que cumplir todos los criterios)

1. Articulaciones dolorosas ≤ 1
2. Articulaciones inflamadas ≤ 1
3. PCR ≤ 1 mg/dL
4. Valoración de actividad por el paciente ≤ 1 (en escala de 0 – 10)

Definición basada en un índice

1. SDAI ≤ 3.3

Tabla 1 Nuevos criterios de remisión del ACR/EULAR, 2010

El desarrollo de estos nuevos criterio de la AR avalados por la ACR y la EULAR va a permitir que las frecuencias de remisión descritas tanto en ensayos clínicos como en cohortes, utilizan la misma definición y permiten comparar resultados, además han sido desarrollados siguiendo el filtro OMERACT¹⁸.

Disease Activity Score (DAS).

En 1990 se desarrolló el primer índice combinado, el DAS. Para su confección se elaboró un estudio prospectivo con una cohorte de pacientes con AR³². El DAS es una medida de rango continuo, de tipo lineal y que no precisa establecer un punto de referencia previo y, que permite una medición continuada del estado de actividad clínico tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos³³.

Para identificar las variables clínicas y de laboratorio que mejor explicaran las decisiones terapéuticas de los reumatólogos, se utilizaron varios métodos estadísticos. Por un análisis de regresión múltiple se seleccionaron las variables: velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina, trombocitosis, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), rigidez matutina, dolor, valoración global de salud por el paciente, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas y fuerza de prensión³².

Basados en estos resultados, el DAS se configuró utilizando un conteo de articulaciones dolorosas (Índice de Ritchie), el conteo de articulaciones inflamadas de 44 posibles, la VSG y la valoración global de salud por el paciente en una escala visual

analógica (0–100). El análisis estadístico determinó un valor diferente a cada una de estas variables por lo que se emplea una compleja fórmula matemática que transforma el valor absoluto de estas variables en valores relativos de diferente peso estadístico. Este resultado permitió una evaluación confiable de la actividad de la enfermedad.

En 1993 se modificó el DAS, se redujo el conteo articular a 28. El DAS28 es un índice similar al DAS original, consiste en el conteo de las articulaciones dolorosas e inflamadas de 28 posibles, mediante una escala visual análoga (0–100).

Los criterios de respuesta del EULAR aplican el DAS28 para sus consideraciones. Clasifica a los pacientes en respondedores, moderadamente respondedores o no respondedores, utilizando la magnitud de cambio en el DAS y el nivel de actividad alcanzado según el DAS^{32, 33}.

La popularidad y la importancia del DAS son evidentes no sólo porque es la medida utilizada actualmente en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de AR, sino también porque se ha incluido en diversas guías de práctica clínica (GPC) para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con esta enfermedad, especialmente para valorar la necesidad de iniciar el tratamiento de fármacos biológicos y para la evaluación de su eficacia³³.

ARTRITIS REUMATOIDE.

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, con predisposición genética, de etiología desconocida, caracterizada por una sinovitis simétrica erosiva²².

Afecta aproximadamente al 1% de la población adulta; se presenta 2 a 3 veces más en las mujeres que en los hombres. Sus características son la sinovitis poliarticular simétrica, de curso más comúnmente progresivo hacia destrucción del cartílago y del hueso, que da por resultado deformidad y reducción de la capacidad funcional igualmente creciente que llega incluso a la invalidez. Este daño articular, evidentemente relacionado con la sinovitis, se inicia desde las primeras etapas de la enfermedad y la lesión anatómica es paralela en su evolución hacia la limitación funcional⁴.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Una proporción grande de los pacientes desarrolla limitaciones funcionales y la mitad de todos ellos pierde capacidad de trabajo dentro de los primeros diez años de evolución de la enfermedad. Además, la AR puede acortar la expectativa de vida en 3 a 18 años⁴.

El dolor, la rigidez y la inflamación poliarticular son las principales manifestaciones clínicas de la AR⁴.

Los pacientes con AR presentan mayor rigidez articular matutina, así como mayores artralgias, principalmente en miembros torácicos, lo cual limita en gran medida sus actividades diarias. A la exploración física se detecta mayor inflamación articular, principalmente en hombros, carpos, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales³⁴.

A partir de estudios en modelos animales y clínicos en pacientes con AR, se descubrió que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1) está directamente involucrado en la patogénesis de esta enfermedad³⁵.

La actividad inflamatoria en la AR se caracteriza por infiltrados de linfocitos T, CD4+, CD8+ y macrófagos, estas células activadas liberan citocinas que estimulan la formación de clones T autorreactivos y la activación de líneas B liberadoras de inmunoglobulinas y complejos inmunes, siendo responsables de la formación del pannus reumatoideo³⁶.

Se observa proliferación activa de vasos sanguíneos, favoreciendo la migración de linfocitos de la sangre al líquido sinovial, y disregulación de citocinas con aumento del TNF- α e IL-1 principalmente. Estas citocinas son los mediadores principales de la respuesta inflamatoria frente a infecciones y otros estímulos inflamatorios³⁶.

Los estudios de laboratorio que se requieren, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad, incluyen: factor reumatoide, reactantes de fase aguda, como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, conteo plaquetario, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados (anti-CCP)³⁴.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En septiembre de 2010 se publican simultáneamente en *Annals of Rheumatic Diseases* y en *Arthritis Rheumatism* los nuevos criterios de clasificación para la AR, como conclusión del esfuerzo conjunto realizado por la EULAR y el ACR con el fin de mejorar los criterios de clasificación original de 1987³⁷.

Entre las modificaciones en la nueva clasificación de la enfermedad, destacan los cambios en los tratamientos disponibles (aparición de nuevos fármacos sintéticos, - leflunomida - y sobre todo la aparición de los fármacos biológicos), cambios en los biomarcadores de la AR (aparición y estandarización de los ACPA - anticuerpos anti - péptidos citrulinados -), cambios en los objetivos terapéuticos (búsqueda de la remisión o al menos, baja actividad de la enfermedad), cambios en la estrategia terapéutica (utilizando de forma precoz los FARME y sobretodo el metotrexato en escalada rápida) y cambios en las recomendaciones de tratamiento, como la realizada por EULAR, donde recomendaban iniciar el tratamiento con FARME en aquéllos pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad persistente o erosiva, incluso antes de que cumplieran criterios de una enfermedad establecida³⁷.

Los nuevos criterios de la AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- ✓ Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- ✓ Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 2 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquéllos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que:

- ✓ Tengan erosiones típicas de AR.

Tabla 2 Conjunto de variables y su puntuación para el computo global.

Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumode; PCR: proteína; C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El tratamiento de la AR persigue el triple objetivo de disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular; contrarrestar la discapacidad y mejorar la calidad de vida del paciente (restaurando las alteraciones de la capacidad funcional); y frenar la progresión de la enfermedad (previniendo el daño estructural), tratando de conseguir la remisión o en su defecto, mantener la mínima actividad clínica posible. Entre estos logros, la reducción de la actividad inflamatoria durante periodos prolongados de tiempo se considera actualmente, como un éxito particularmente importante en el tratamiento de la AR^{18, 38}.

Según el consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), los FARME tradicionales como, metotrexato, sulfasalazina y leflunomida, son una opción de tratamiento contra la AR, pues proporcionan una rápida acción, eficacia clínica considerable, influencia en la evolución radiológica y tolerabilidad¹⁷. Sin embargo, existe otra opción de tratamiento que supera los resultados logrados con los FARME, esta es la terapia biológica. Este tipo de terapia está dirigida a contrarrestar los efectos de citocinas inflamatorias (fármacos anti-TNF) y ha demostrado actuar con mayor rapidez y eficacia que los medicamentos FARMEs conocidos hasta el momento, consiguiendo, en un mayor

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

número de pacientes, la remisión de la enfermedad³⁸. Estas terapias biológicas representan un gran avance en el arsenal terapéutico, al permitir el control de los signos y síntomas con un menor deterioro radiográfico y al proporcionar mejor calidad de vida a los pacientes²².

TERAPIA BIOLÓGICA.

En los últimos años se han desarrollado terapias dirigidas contra citocinas inflamatorias, globalmente conocidas por el nombre de Terapias Biológicas, que han mostrado una mayor eficacia que los medicamentos FARME's conocidos hasta el momento, consiguiendo, en un mayor número de pacientes, la remisión de la enfermedad. Una de las características más destacadas de las terapias biológicas es su rapidez de acción en comparación con los FARME's tradicionales³⁸.

Las terapias biológicas son, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares. Estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad²¹.

Actualmente se dispone de nueve agentes biológicos para el tratamiento de la AR, cada uno con diferente diana de actuación:

- a) 5 contra el TNF- α : el receptor soluble, etanercept (ETN), y 4 anticuerpos monoclonales, infliximab (IFX), golimumab, certolizumab pegilado y adalimumab (ADA).
- b) Un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B, rituximab (RTX).
- c) Una proteína de fusión moduladora de la activación de células T, abatacept (ABA).
- d) Un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6), tocilizumab (TCZ).
- e) Un inhibidor de la interleucina 1 (IL-1), anakinra².

La nomenclatura de los fármacos biológicos se asigna en función de acuerdo a la fuente de obtención por ingeniería genética:

- Mumab: anticuerpos obtenidos en ratones.
- Ximab. quiméricos ratón-humano.
- Zumab: humanizados.
- Cept: proteínas de fusión.

Con respecto a la farmacodinamia de los agentes biológicos, es bien sabido que su efecto inhibitor sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es el mecanismo de acción principal que determina su eficacia a corto, mediano y largo plazo, en la AR temprana. Ahora bien, debido a que los inhibidores del TNF- α generalmente otorgan una respuesta más favorable cuando se asocian a metotrexato, se recomienda mantener la administración de este FARME durante la administración del producto biológico⁷.

El uso de las terapias biológicas genera inquietud, debido al desconocimiento sobre los efectos a largo plazo del bloqueo o inhibición persistente de citocinas o sus receptores (TNF, IL-1, IL-6 R) o de células (linfocitos B y C), que desempeñan un papel primordial en los mecanismos inmunitarios de defensa contra la infección o contra el cáncer³⁹.

En el año 2000, la Sociedad Española de Reumatología (SER) tuvo la iniciativa de crear BIOBADASER, el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, con el objetivo de detectar y cuantificar riesgos de efectos adversos relevantes o inesperados³⁹.

El uso de fármacos biológicos conlleva un incremento en el riesgo de infecciones, siendo las localizaciones más frecuentes, vías aéreas, incluida neumonía, piel y partes blandas, y en tracto urinario. La prevalencia de infecciones graves en ensayos clínicos y ensayos observacionales se sitúa entre el 4 y el 13%. Los factores de riesgo asociados a infección grave son: edad superior a 65 años, diagnóstico de AR, comorbilidad (insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar intersticial), el uso de corticoides y el uso de infliximab³⁹.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Respecto a la inducción de cáncer con el uso de terapia biológica no hay estudios concluyentes, sin embargo, es preciso tener precaución en pacientes con factores de riesgo, tales como historia previa de cáncer, personas mayores de 65 años de edad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en los tratados con glucocorticoides³⁹.

En BIOBADASER, las reacciones relacionadas con la administración ocurrieron en el 3.6% de los pacientes³⁹.

La inducción de anticuerpos neutralizantes se ha observado fundamentalmente con los fármacos de origen quimérico, IFX y RTX, en menor grado con los fármacos de origen humano como ADA, pero no con los receptores solubles. La presencia de dichos anticuerpos puede provocar un mayor número de reacciones a la infusión y podría influir en la pérdida o disminución de la eficacia y necesidad de aumentar la dosis. En este sentido, aunque la tendencia actual es iniciar la terapia biológica al fracasar el FARME de elección, el uso concomitante de estos agentes y metotrexato, parece reducir la frecuencia de aparición de estos anticuerpos³⁹.

Por otro lado, es relativamente frecuente, la aparición de dermatitis eczematosa y erupciones liquenoides. Otro de los efectos adversos es el riesgo de aparición de enfermedades desmielinizantes, incrementándose en un 30%³⁹.

Estos riesgos disminuyen al extremar las medidas preventivas para la infección, especialmente las vacunaciones, la prevención de tuberculosis y evitar los tratamientos concomitantes con glucocorticoides³⁹.

El Colegio Americano de Reumatología expidió, en junio de 2008, sus recomendaciones para la indicación de fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos. Estas recomendaciones se dividen para pacientes con AR de menos de 6 meses y para los que han padecido AR por más de 6 meses⁴⁰.

La terapia con agentes biológicos representa, en el área de la Reumatología, una herramienta de gran valor para el manejo de enfermedades autoinmunes⁴¹. Sin embargo, a pesar de que estas terapias representan un gran avance en el tratamiento de la AR, se

debe considerar que incluso los agentes biológicos más novedosos no logran la respuesta necesaria en más de un 40-50% de los pacientes y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo²³.

INFLIXIMAB.

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (humano/murino) dirigido contra el TNF- α . Se administra por vía intravenosa cada 6 u 8 semanas, en combinación con metotrexato, tras 2 dosis iniciales, separadas por 14 días⁴².

La dosis recomendada en AR es de 3 mg/Kg de peso (semanas 0, 2, 6 y subsecuentemente cada 8 semanas) en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas⁴². La dosis puede aumentarse a 5 mg/Kg en caso de ineficacia o recidiva. Suele administrarse concomitantemente con metotrexato y otro inmunomodulador (leflunomida, azatioprina)³⁴.

El mecanismo de acción del infliximab consiste en la inhibición directa del TNF- α al unirse tanto a receptores de membrana para esta citocina, como al TNF- α libre o soluble. Para lograr este efecto, el infliximab cuenta con un sitio de unión específico para la citocina proinflamatoria (proveniente de ratón) unido a una porción IgG1 (proveniente de humano).

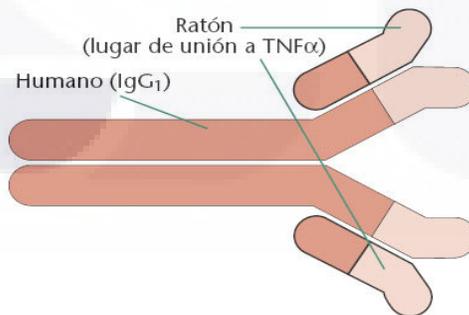


Figura 1 Estructura del anticuerpo monoclonal quimérico, infliximab con sitios de fijación a TNF a libre a una porción IgG1 de origen humano

VII. JUSTIFICACIÓN

El iniciar la terapia biológica conlleva riesgos importantes en cuanto a posibles reacciones secundarias como: infecciones, predisposición a cáncer, inducción de autoinmunidad, toxicidad cutánea, enfermedades desmielinizantes, o reacciones alérgicas al momento de su administración; además, no todos los pacientes responden de la misma manera a la terapia biológica. Debido a esto, es necesario contar con un registro de la respuesta que tienen los pacientes al tratamiento con fármacos biológicos.

Uno de los objetivos principales del tratamiento contra la AR es buscar la remisión de la enfermedad, la cual se determina con instrumentos de medición validados internacionalmente, que incluyen parámetros clínicos, de laboratorio y de valoración de la capacidad funcional del paciente. El instrumento DAS28 es actualmente la medida utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de AR y, además, se ha incluido en diversas guías de práctica clínica (GPC) para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.

De acuerdo con el grado de remisión alcanzado se podrá tomar decisiones terapéuticas, las cuales involucran el bienestar del paciente, su mejoría clínica, su capacidad de integrarse de una manera más completa a su medio social y laboral, así como el aspecto económico que representa la aplicación de la terapia biológica dentro del ámbito hospitalario.

Por todo lo anterior, la presente investigación surge como iniciativa de indagar el grado de remisión que alcanzan los pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica, en particular con infliximab, dado que este biológico es el más utilizado en el IMSS actualmente, mediante el uso de DAS28.

VIII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar los parámetros de remisión en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con terapia biológica con infliximab en el HGZ No. 1, IMSS Aguascalientes, utilizando el instrumento DAS28 en el periodo comprendido de enero del año 2007 a enero del 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar el número de articulaciones sensibles.
2. Identificar el número de articulaciones inflamadas.
3. Determinar la actividad de la enfermedad por el paciente.
4. Determinar la velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva.
5. Caracterizar a los pacientes en tratamiento con terapia biológica con infliximab.

IX. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Universo:

Pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica.

Unidad de observación:

Pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica en el servicio de reumatología del HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes.

Población blanco:

Pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica con infliximab en el HGZ No. 1 IMSS, Aguascalientes.

Unidad de análisis:

Remisión de la AR mediante el uso del instrumento DAS28.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR en control por el servicio de reumatología del HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes.
- Género y edad indistintos.
- Pacientes en tratamiento con terapia biológica con infliximab.
- Pacientes dispuestos a participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no reciban infliximab.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Pacientes que hayan presentado alguna complicación con la administración de infliximab.
 - Pacientes con alguna reacción secundaria a infliximab.
 - Pacientes que no deseen participar.
 - Pacientes que presenten algún impedimento para responder a las preguntas.
 - Pacientes con AR que cursen con embarazo.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que abandonen voluntariamente el tratamiento.
- Pacientes que suspendan el tratamiento por indicación médica.
- Que decidan retirar su participación en el estudio.
- Instrumentos llenados incompletamente.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico por conveniencia.

LOGÍSTICA.

Se elaborará una carta dirigida a la Directora del HGZ No. 1, así como a la Jefa de Archivo Clínico, para enterarlas y solicitarles a la vez, permiso para acceder a la información del archivo clínico del hospital.

Una vez obtenido el permiso, se procederá a la revisión de los expedientes clínicos, tanto físicos como electrónicos para recabar la información necesaria de cada paciente. La población de estudio comprenderá todos los pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica con infliximab, en el periodo comprendido de enero del 2007 a enero del 2012.

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

- Técnica: entrevista y expediente clínico físico y/o electrónico.
- Instrumento: DAS28.

Este instrumento se desarrolló en 1990 y es el primer índice combinado. Para su confección se elaboró un estudio prospectivo con una cohorte de pacientes con AR. El DAS es una medida de rango continuo, de tipo lineal y que no precisa establecer un punto de referencia previo y, que permite una medición continuada del estado de actividad clínico tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos.

Basados en estos resultados, el DAS se configuró utilizando un conteo de articulaciones dolorosas (Índice de Ritchie), el conteo de articulaciones inflamadas de 44 posibles, la VSG y la valoración global de salud por el paciente en una escala visual analógica (0 – 100 mm). El análisis estadístico determinó un valor diferente a cada una de estas variables por lo que se emplea una compleja fórmula matemática que transforma el valor absoluto de estas variables en valores relativos de diferente peso estadístico. Este resultado permitió una evaluación confiable de la actividad de la enfermedad.

En 1993 se modificó el DAS, se redujo el conteo articular a 28. El DAS 28 es un índice similar al DAS original, consiste en el conteo de las articulaciones dolorosas e inflamadas de 28 posibles, mediante una escala visual análoga (0 – 100 mm).

Los criterios de respuesta del EULAR aplican el DAS 28 para sus consideraciones. Clasifica a los pacientes en respondedores, moderadamente respondedores o no respondedores, utilizando la magnitud de cambio en el DAS y el nivel de actividad alcanzado según el DAS.

La popularidad y la importancia del DAS son evidentes no sólo porque es la medida utilizada actualmente en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de AR, sino también porque se ha incluido en diversas guías de práctica clínica (GPC) para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con esta enfermedad, especialmente para valorar la necesidad de iniciar el tratamiento de fármacos biológicos y para la evaluación de su eficacia.

El instrumento Disease Activity Score (DAS28) considera 4 variables:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
1. Número de articulaciones sensibles.
 2. Número de articulaciones inflamadas.
 3. Evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (Escala Visual Analógica –EVA–, 0– 100 mm).
 4. VSG y/o PCR.

Obtención del resultado del DAS28:

$DAS=0.56*\sqrt{\text{No. Articulaciones dolorosas}}+0.28*\sqrt{\text{No. Articulaciones inflamadas}}+0.70(\text{VSG})+0.014(\text{EGP})$

Se considera remisión a una puntuación < 2.6

PLAN DE ANÁLISIS.

Inicialmente se obtendrán los datos clínicos de cada paciente (número de articulaciones sensibles, número de articulaciones inflamadas, valores de VSG y PCR) mediante la revisión del expediente físico y/o electrónico, así como entrevista (evaluación de actividad de la enfermedad por el paciente); posteriormente se procederá a la obtención del valor del DAS28 en cada paciente para determinar el grado de remisión de la AR con ayuda del *Disease Activity Calculator LN-63*.

Se considerará como remisión de la enfermedad, un valor de DAS28 menor de 2.6.

Para el análisis de datos se determinarán los porcentajes de cambio para cada parámetro y el porcentaje de remisión, además, se realizará un estudio comparativo (antes y después del tratamiento con Infliximab) mediante la prueba de t de Student. Se considerará como un resultado estadísticamente significativo aquél que presente como mínimo un valor de $p<0.05$.

VARIABLES.**1. Número de articulaciones sensibles.**

- Definición conceptual: de acuerdo con el DAS28, se valorará la sensibilidad de las siguientes articulaciones: hombros, codos, muñecas, rodillas y manos.
- Definición operacional: investigar en el expediente clínico el número de articulaciones sensibles de acuerdo a la nota médica reportada.
- Unidad de medición: 28 articulaciones.
- Escala de medición: ordinal.

2. Número de articulaciones inflamadas.

- Definición conceptual: de acuerdo con el DAS28, se valorará la inflamación de las siguientes articulaciones: hombros, codos, muñecas, rodillas y manos.
- Definición operacional: investigar en el expediente clínico el número de articulaciones inflamadas de acuerdo a la nota médica reportada.
- Unidad de medición: 28 articulaciones.
- Escala de medición: ordinal.

3. Velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva.

- Definición conceptual: reactantes de fase aguda que se elevan en el proceso inflamatorio de la enfermedad.
- Definición operacional: investigar en el expediente clínico los valores de la VSG y/o PCR.
- Unidad de medición: VSG mm/h; PCR mg/dL.
- Escala de medición: ordinal.

4. Evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente.

- Definición conceptual: de acuerdo con el DAS28, se evaluará la actividad de la enfermedad por parte del paciente con la Escala Visual Analógica (EVA).
- Definición operacional: entrevista con el paciente.
- Unidad de medición: 0 – 100 mm.
- Escala de medición: nominal.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en materia de Investigación para la Salud, vigente en nuestro país, el presente trabajo se realiza conforme al Título Segundo, Capítulo 1, Artículo 17, Categoría “I”, que dice: “Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes, clínicas y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, lo cual no provoca ningún daño. Asimismo, la investigación no viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica donde participan seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki, enmendada en la 41^a Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en septiembre de 1989 y Edimburgo, Escocia octubre 2000 y la nota de clasificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002.

XI. RESULTADOS

En el Servicio de Reumatología del HGZ No. 1, Aguascalientes 90 pacientes con diagnóstico de AR reciben Terapia Biológica, de éstos, 38 son tratados con Infliximab (Figura 2).

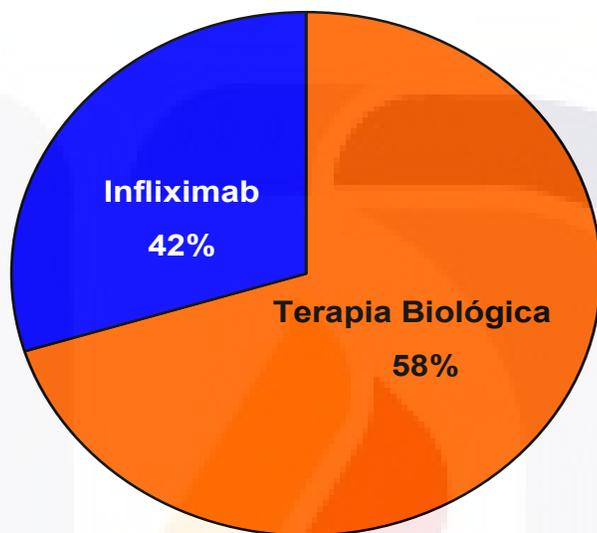


Figura 2 Porcentajes de pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab

Las Tablas 3 y 4, muestran los valores obtenidos a partir del análisis de expedientes físicos y/o electrónicos de pacientes que reciben o recibieron Terapia Biológica con Infliximab. Se muestran los valores iniciales y finales o recientes.

Tabla 3 Valores iniciales y finales de DA S28*PCR de 31 pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab

No.	Inicio	PCR	NAT	NAS	EVA	DAS28	Final	PCR	NAT	NAS	EVA	DAS28
1	Enero 2007	37.9	2	2	60	4.31	Julio-2007	0.52	2	2	30	2.72
2	Febrero 2007	134	3	2	60	4.84	Enero-2012	28.2	2	1	20	3.53
3	Agosto-2009	16.5	2	2	50	4.01	Noviembre-2010	22	2	1	30	3.58
4	Septiembre-2007	6.5	2	2	60	3.71	Mayo-2010	8.14	1	1	20	2.88
5	Mayo-2008	40.7	2	3	50	4.08	Diciembre-2010	20.7	2	1	20	3.42
6	Octubre-2009	9.75	3	2	60	4.02	Enero-2012	6.51	2	1	30	3.18

7	Marzo-2007	4.84	4	3	70	4.18	Enero-2012	1.15	2	1	40	2.87
8	Junio-2008	13.1	3	2	60	4.12	Agosto-2010	3.12	0	0	10	1.89
9	Abril-2007	9.40	3	3	70	4.24	Marzo-2008	4.10	3	1	50	3.50
10	Septiembre-2010	5.21	1	2	40	3.13	Octubre-2011	11.61	0	0	10	2.01
11	Noviembre-2007	4.2	2	2	50	3.44	Mayo-2011	18.2	0	0	10	2.16
12	Mayo-2008	65.2	2	1	60	4.38	Marzo-2010	67.5	1	1	40	3.88
13	Junio-2007	79.5	2	2	60	4.57	Enero-2012	1.9	0	0	20	1.62
14	Noviembre-2008	16	3	2	60	4.19	Octubre-2011	4	1	1	10	2.52
15	Abril-2008	1.4	2	2	40	3.02	Septiembre-2011	35.6	0	0	25	2.61
16	Septiembre-2007	11	1	1	40	3.25	Agosto-2009	8	0	1	30	2.45
17	Agosto-2007	12.5	3	3	75	4.40	Abril-2011	7.2	2	1	45	3.42
18	Diciembre-2009	5.39	4	2	65	4.05	Febrero-2011	2.32	3	1	35	3.13
19	Noviembre-2007	0.386	5	3	60	3.65	Noviembre-2011	1.19	2	2	30	2.85
20	Junio-2008	6.2	6	3	80	4.65	Octubre-2010	3.5	3	1	50	3.45
21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	Julio-2009	14.2	4	2	65	4.37	Febrero-2011	12.2	2	1	45	3.59
23	Agosto-2010	7.2	3	2	60	3.92	Enero-2012	5.3	1	1	50	3.16
24	Mayo-2007	30	4	1	70	4.58	Noviembre-2011	18.2	1	0	30	3.0
25	Abril-2011	38.2	3	2	65	4.56	Noviembre-2011	19.3	2	1	45	3.75
26	Febrero-2008	27.1	2	1	55	4.0	Junio-2010	16.3	0	1	50	2.97
27	Mayo-2007	18.4	4	2	60	4.38	Marzo-2008	15.1	3	0	40	3.49
28	Agosto-2009	20.2	3	3	65	4.42	Julio-2011	10.4	1	0	35	2.89
29	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
30	Octubre-2009	12.4	2	2	55	3.85	Diciembre-2011	8.0	0	0	35	2.24
31	Julio-2010	15.3	2	1	60	3.88	Junio-2011	11.6	2	0	40	3.22
32	Septiembre-2010	16.4	3	2	60	4.19	Agosto-2011	14.3	1	1	55	3.55
33	Enero-2011	3.23	3	2	55	3.62	Enero-2012	2.10	2	1	35	2.93
34	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
μ		22.00	2.8	2.0	59.3	4.06		12.52	1.38	0.74	32.74	2.98

PCR=Proteína C Reactiva (mg/dL); NAT=Número de Articulaciones Tumefactas; NAS=Número de Articulaciones Sensibles; EVA=Escala Visual Analógica (mm); DAS28=Score Activity Disease (28 articulaciones). --- Expedientes extraviados (los nombres de los pacientes sólo aparecen en los registros de asistencia a la sala de Terapia Biológica).

Tabla 4 Valores iniciales y finales de DA S28*VSG de 31 pacientes que reciben Terapia Biológica con Infliximab

No.	Inicio	VSG	NAT	NAS	EVA	DAS28 (*VSG)	Final	VS G	NAT	NAS	EVA	DAS28 (*VSG)
1	Enero 2007	14	2	2	60	3.96	Julio-2007	20	2	2	30	3.66
2	Febrero 2007	---	3	2	60	---	Enero-2012	16	2	1	20	3.33
3	Agosto-2009	24	2	2	50	4.01	Noviembre-2010	---	2	1	30	---
4	Septiembre-2007	24	2	2	60	4.15	Mayo-2010	22	1	1	20	3.21
5	Mayo-2008	23	2	3	50	4.08	Diciembre-2010	26	2	1	20	3.50
6	Octubre-2009	16	3	2	60	4.19	Enero-2012	12	2	1	30	3.38
7	Marzo-2007	14	4	3	70	4.52	Enero-2012	16	2	1	40	3.61
8	Junio-2008	38	3	2	60	4.48	Agosto-2010	46	0	0	10	2.49
9	Abril-2007	---	3	3	70	---	Marzo-2008	---	3	1	50	---
10	Septiembre-2010	34	1	2	40	3.76	Octubre-2011	24	0	0	10	2.26
11	Noviembre-2007	34	2	2	50	4.13	Mayo-2011	26	0	0	10	2.29
12	Mayo-2008	8	2	1	60	3.66	Marzo-2010	10	1	1	40	3.22
13	Junio-2007	20	2	2	60	4.08	Enero-2012	---	0	0	20	---
14	Noviembre-2008	32	3	2	60	4.42	Octubre-2011	36	1	1	10	3.24
15	Abril-2008	26	2	2	40	3.89	Septiembre-2011	26	0	0	25	2.50
16	Septiembre-2007	---	1	1	40	---	Agosto-2009	---	0	1	30	---
17	Agosto-2007	19	3	3	75	4.54	Abril-2011	---	2	1	45	---
18	Diciembre-2009	28	4	2	65	4.60	Febrero-2011	20	3	1	35	3.80
19	Noviembre-2007	30	5	3	60	4.77	Noviembre-2011	22	2	2	30	3.70
20	Junio-2008	25.4	6	3	80	5.12	Octubre-2010	20.2	3	1	50	4.01
21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	Julio-2009	---	4	2	65	---	Febrero-2011	---	2	1	45	---
23	Agosto-2010	28.4	3	2	60	4.38	Enero-2012	14.3	1	1	50	3.48
24	Mayo-2007	18.6	4	1	70	4.41	Noviembre-2011	2.2	1	0	30	2.36
25	Abril-2011	24.6	3	2	65	4.40	Noviembre-2011	14.3	2	1	45	3.64
26	Febrero-2008	13.4	2	1	55	3.76	Junio-2010	8.5	0	1	50	2.75
27	Mayo-2007	9.3	4	2	60	4.16	Marzo-2008	5.4	3	0	40	3.16
28	Agosto-2009	11.4	3	3	65	4.23	Julio-2011	6.3	1	0	35	2.73
29	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
30	Octubre-2009	7.8	2	2	55	3.70	Diciembre-2011	---	0	0	35	---
31	Julio-2010	10.4	2	1	60	3.75	Junio-2011	7.5	2	0	40	3.08
32	Septiembre-2010	8.2	3	2	60	3.96	Agosto-2011	7.9	1	1	55	3.36
33	Enero-2011	---	3	2	55	---	Enero-2012	30.2	2	1	35	3.76
34	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
μ		20.82	2.8	2.0	59.3	4.19		18.28	1.38	0.74	32.74	3.18

VSG=Velocidad de Sedimentación Globular (mm/h); NAT=Número de Articulaciones Tumefactas; NAS=Número de articulaciones Sensibles; EVA=Escala Visual Analógica (mm); DAS28=Score Activity Disease (28 articulaciones). --- Expedientes extraviados (los nombres de los pacientes sólo aparecen en los registros de asistencia a la sala de Terapia Biológica) o ausencia de datos para VSG.

A continuación se muestran los porcentajes comparativos de los valores de PCR, NAT, NAS, VSG y EVA, al inicio y al final del tratamiento con Infliximab.

De acuerdo con los valores promedio iniciales y finales o recientes de la PCR (Tabla 3), se obtuvo una disminución del 43% en la actividad de esta proteína (Figura 3).

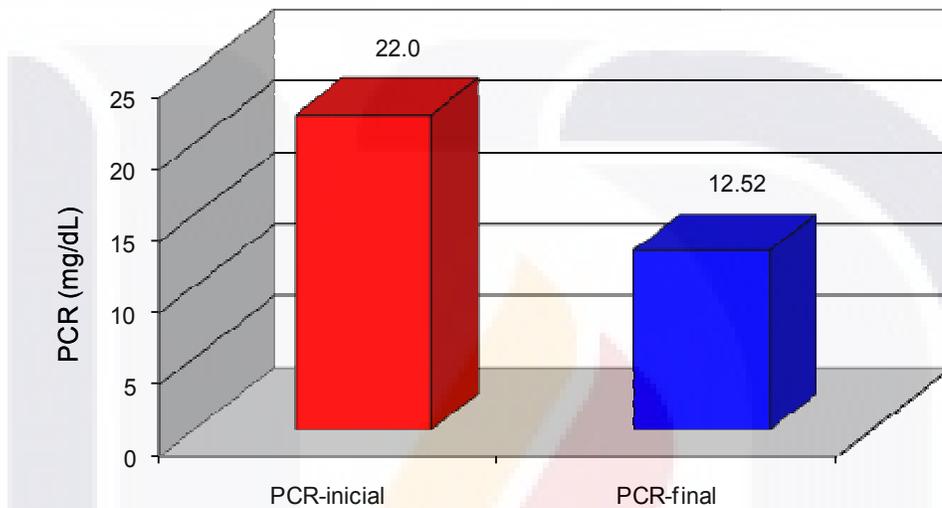


Figura 3 Actividad de la Proteína C Reactiva (PCR) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab

Del mismo modo, como puede observarse en la Tabla 3, los valores promedio de NAT y NAS disminuyeron en un 51 y 63 %, respectivamente (Figura 4).

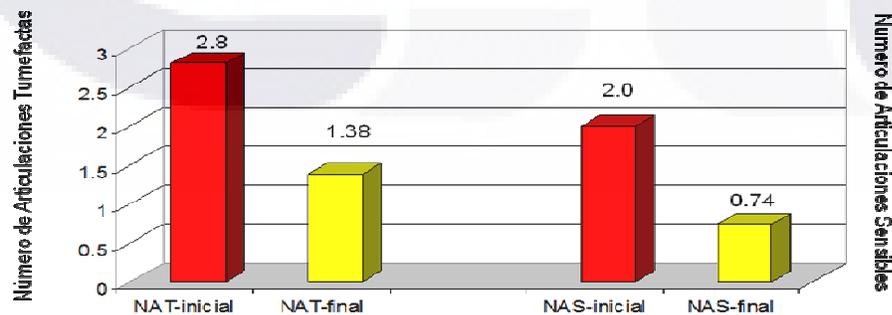


Figura 4 Numero de articulaciones Tumefactas (NAT) y Sensibles (NAS) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab

En lo referente a la VSG inicial y final o reciente (Tabla 4), se observó una disminución del 12% (Figura 5).

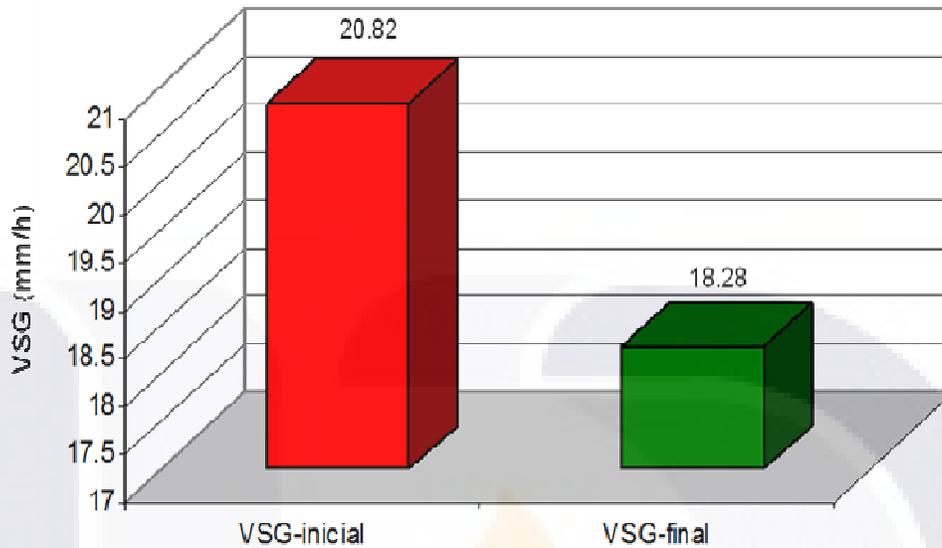


Figura 5 Valores de VSG (mm/h) al inicio y al final de tratamiento con Infliximab

Los valores de EVA (Tabla 3, Figura 6) muestran que existe una reducción del 45%, al comparar los valores antes del tratamiento con Infliximab con los obtenidos recientemente.

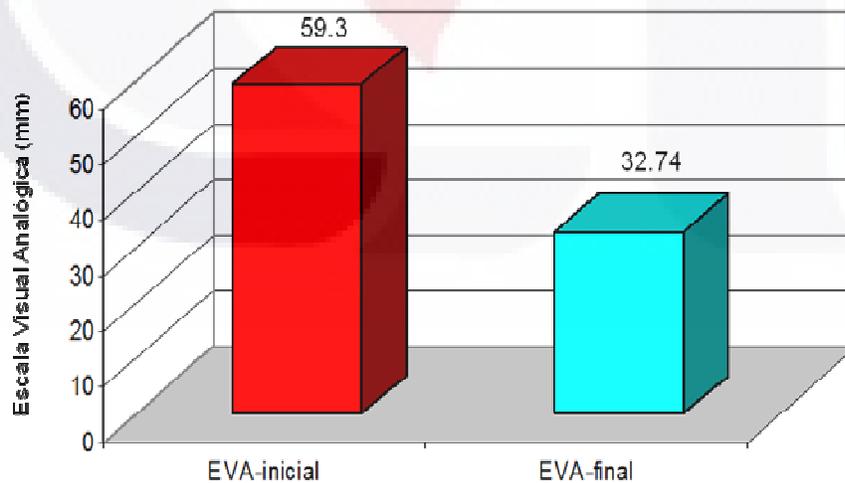


Figura 6 Valores de VSG (mm/h) al inicio y al final del tratamiento con Infliximab

Considerando los valores de remisión menores de 2.6, se obtiene una disminución del valor del DAS28 * PCR del 35%, mientras que, considerando DAS28 * VSG, el porcentaje obtenido es del 24%.

El análisis estadístico de los datos consistió en hacer un estudio comparativo (antes y después del tratamiento con Terapia Biológica con Infliximab) mediante la prueba de t de Student. Los resultados demuestran que en todos los casos estudiados, al comparar los valores iniciales y finales de cada parámetro (PCR, NAT, NAS, EVA y DAS28*PCR), se obtienen reducciones estadísticamente significativas, desde 0.043 hasta 0.000 (Tabla 5 y 6, Figura 7).

Tabla 5 Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Par 1	PCR	22.0099	31	27.51017	4.94097
	PCRF	12.5245	31	13.31147	2.39081
Par 2	NAT	2.84	31	1.098	.197
	NATF	1.39	31	1.022	.184
Par 3	NAS	2.06	31	.629	.113
	NASF	0.74	31	.575	.103
Par 4	EVA	59.35	31	9.286	1.668
	EVAF	32.74	31	13.155	2.363
Par 5	DAS	4.0648	31	.44738	.08035
	DASF	2.9826	31	.57732	.10369

Tabla 6 Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Significancia (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	PCR - PCRF	9.48535	25.02331	4.49432	0.30673	18.66398	2.111	30	0.043
Par 2	NAT - NATF	1.452	.925	0.166	1.112	1.791	8.736	30	0.000
Par 3	NAS - NASF	1.323	.748	0.134	1.048	1.597	9.848	30	0.000
Par 4	EVA - EVAF	26.613	11.718	2.105	22.315	30.911	12.645	30	0.000
Par 5	DAS - DASF	1.08226	.54653	0.09816	.88179	1.28273	11.025	30	0.000

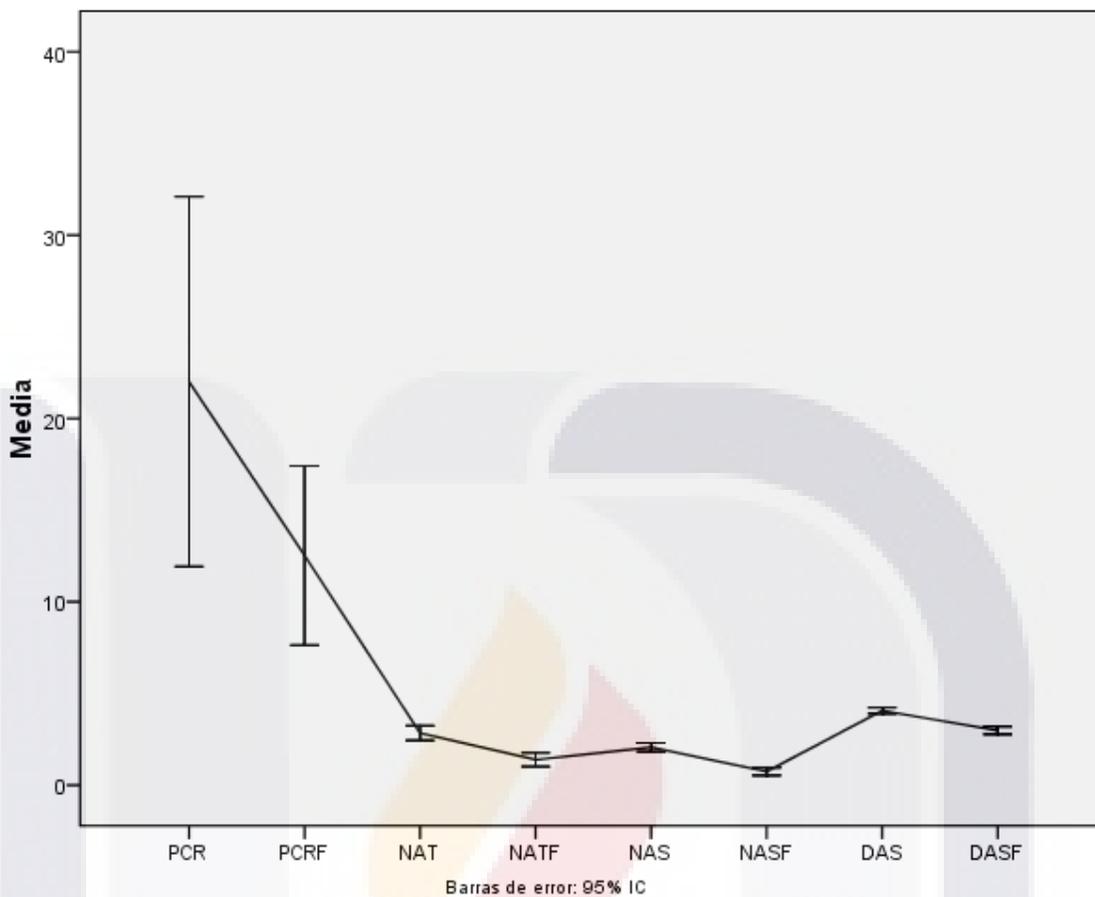


Figura 7 Valores promedio y desviación estándar de PCR, NAT, NAS y DAS al inicio y al final del tratamiento con Infliximab

Como puede observarse en la Tabla 7 y la Figura 8, de acuerdo con las categorías establecidas en la Remisión de la AR, y considerando los valores de PCR, se encontró que un 19% de los pacientes presenta Remisión Total, un 42% Remisión Leve, un 39% Remisión Moderada.

Tabla 7 Comparación entre el número de pacientes con remisión medida por PCR O VSG

	Remisión (< 2.6)	Remisión Leve (2.6 – 3.2)	Remisión Moderada (3.2 – 5.1)	No Remisión (≥ 5.1)
DAS 28 * PCR	6	13	12	0
DAS 28 * VSG	5	4	15	0

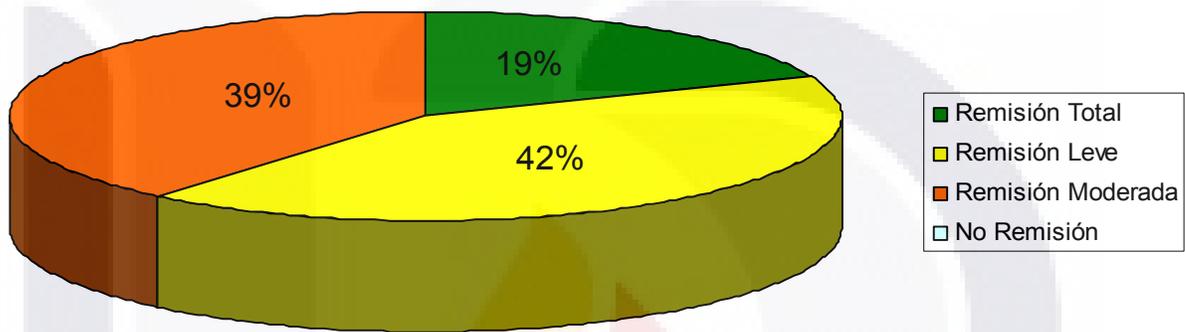


Figura 8 Porcentaje de Remisión de la AR obteniendo a partir de los valores de DA S28*PCR

XII. DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, la cual se caracteriza por una sinovitis simétrica erosiva; el dolor, la rigidez y la inflamación poliarticular son las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad (1).

A nivel mundial, la prevalencia de la AR está entre el 0.5 y el 1.0 % de la población, afectando, en mayor proporción, a mujeres entre los 20 y los 60 años de edad. Se calcula que 1 de cada 100 personas es afectada por esta enfermedad en el mundo (4, 13).

El principal objetivo en el tratamiento de la AR es disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular, contrarrestar la discapacidad, mejorar la calidad de vida del paciente y frenar su progresión, tratando de conseguir la remisión o mantener la mínima actividad clínica posible (18, 38).

Se entiende por remisión como la ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad, y además, la ausencia de progresión del daño estructural articular (1). Con el objetivo de determinar el grado de remisión de la enfermedad, se utilizan instrumentos que combinan parámetros clínicos y de laboratorio y que permiten caracterizar a los pacientes en remisión. El DAS28 es uno de los índices más utilizados en la práctica clínica para determinar la actividad de la AR (32, 33).

En los últimos años, se han desarrollado terapias dirigidas contra citocinas inflamatorias, conocidas con el nombre de Terapia Biológica, la cual ha conseguido mayor remisión en los pacientes afectados por este padecimiento. Estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad (21). Con respecto a la farmacodinamia de los agentes biológicos, se sabe que su efecto inhibitorio sobre el TNF- α es el mecanismo de acción principal que determina su eficacia a corto, mediano y largo plazo (7). Dentro de este tipo de fármacos, el Infliximab es uno de los más utilizados y diversas investigaciones reportan remisión de la enfermedad mediante su aplicación (42).

El presente estudio se realizó en el HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes, en el cual, desde el año 2003 se da tratamiento con Terapia Biológica a pacientes diagnosticados con AR seleccionados para recibir esta terapia, siendo el Infliximab, uno de los fármacos más utilizados. En este contexto, se ha encontrado que muchos pacientes presentan reacciones secundarias o alérgicas durante el tratamiento con Infliximab. Debido a esto, existe la necesidad de contar con un registro de la respuesta que presentan los pacientes ante la administración de Infliximab y caracterizar aquéllos que presentan remisión.

Los objetivos del presente estudio fueron, identificar en pacientes con AR, el número de articulaciones sensibles, el número de articulaciones inflamadas, determinar la actividad de la enfermedad por el paciente, determinar la velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva y, finalmente, caracterizar a los pacientes en tratamiento con terapia biológica con infliximab.

Para ello, se analizaron los expedientes físicos y/o electrónicos de pacientes diagnosticados con AR que se encuentran en tratamiento con Terapia Biológica con Infliximab en el HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes. Asimismo, se consultó la libreta de registro de pacientes que acuden a la sala de Terapia Biológica y se encontró, que 38 pacientes reciben Infliximab, de los cuales, se analizaron 31 expedientes, entre físicos y electrónicos, y 7 están extraviados. El estudio incluye a pacientes que cuentan con registros desde el año 2007 y que terminaron o se encuentran en tratamiento al mes de enero de 2012.

Durante el análisis de los expedientes, se encontró que 90 pacientes han sido seleccionados para recibir Terapia Biológica y 38 son o han sido tratados con Infliximab.

Con el objetivo de calcular el grado de remisión a través del DAS28, se registraron los valores de PCR, VSG, NAT, NAS y EVA, antes de iniciar el tratamiento con Infliximab y al final del mismo, o los valores más recientes encontrados en el expediente clínico. En este sentido es importante contar con registros frecuentes de PCR y VSG, puesto que al ser reactantes de fase aguda que se elevan en el proceso inflamatorio, representan dos parámetros indicativos de la progresión de la enfermedad y del control del padecimiento. Asimismo, los valores de NAT, NAS y EVA son indicadores que permiten al médico, a

partir de la valoración de la enfermedad por el paciente mismo, tomar decisiones terapéuticas. Debido a lo antes mencionado, el DAS28 hace uso de la combinación de los valores obtenidos en estos parámetros clínicos, de laboratorio y de valoración de la enfermedad por el paciente. En nuestro estudio, el análisis estadístico de los datos, muestra una disminución estadísticamente significativa en los valores promedio de tales parámetros en los pacientes que reciben Infliximab (0.043 a 0.000). También se encontró significancia estadística al hacer la comparación entre los valores promedio de DAS28 iniciales y finales.

Por otra parte, se encontró que un 35% de los pacientes en tratamiento con Infliximab presenta remisión de la enfermedad, al obtener el valor promedio de DAS28*PCR, mientras que, de acuerdo con el DAS28*VSG, se obtiene una remisión del 24%. Con respecto a estos resultados, se debe señalar que 7 de los 31 expedientes físicos y/o electrónicos analizados no contaban con valores de VSG, por lo que el análisis estadístico se hizo considerando sólo los valores de PCR. Estos resultados son consistentes con los reportados en la literatura, que señalan un porcentaje de remisión del 20 al 30%, indicando que la remisión es un objetivo terapéutico posible (18).

Se debe considerar además, que incluso los agentes biológicos más novedosos no logran la respuesta necesaria en más de un 40 a 50% de los pacientes, y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo (23). En este contexto, es importante mencionar que la remisión es un parámetro que puede ser clasificado en categorías clínicas, siendo éstas, la Remisión Total, cuando se alcanzan valores de DAS28 menores de 2.6; Remisión Leve, con valores de 2.6 a 3.2; Remisión Moderada, de 3.2 a 5.1; y No Remisión, cuando los valores son mayores de 5.1. Con relación a lo anterior, en el presente estudio, se obtuvo un 19%, 42%, 39% y 0%, respectivamente. De este modo, la mayoría de los pacientes tratados con Infliximab presentan Remisión Leve, mientras que sólo un 19% presenta Remisión Total. Como puede observarse, a pesar de que el tratamiento con éste fármaco no logra un alto porcentaje de Remisión Total, existe evidencia significativa de mejoría clínica y de laboratorio, así como en el nivel de dolor experimentado por el paciente.

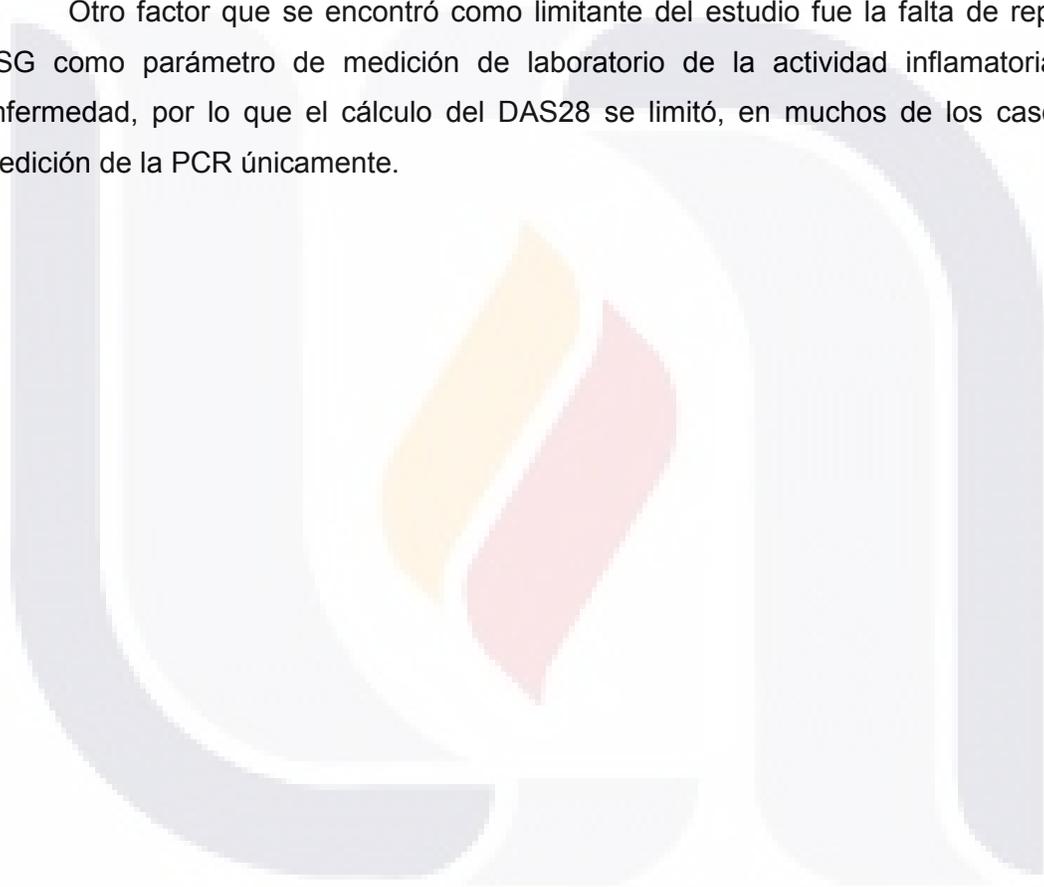
Es importante mencionar que algunos agentes biológicos frecuentemente desencadenan efectos secundarios (39). De acuerdo con los resultados obtenidos, siete pacientes presentaron reacciones secundarias a la administración de Infliximab, tales como el aumento de las pruebas de funcionamiento hepático (aumento de transaminasas), vasculitis y reacciones de tipo alérgico; y una suspendió el tratamiento por embarazo; Es importante señalar que, de acuerdo con los últimos registros clínicos del tratamiento con Infliximab, tres de estos pacientes habían presentado Remisión Total; cuatro presentaban Remisión Leve y uno Remisión Moderada. De acuerdo con los criterios de exclusión, estos pacientes no fueron incluidos en el estudio.



XIII. LIMITACIONES

En el presente trabajo se encontraron limitaciones con respecto a la ausencia de expedientes físicos y/o electrónicos en muchos de los pacientes tratados. Esto dificultó la recolección y el análisis de los datos de cada paciente, aunado a la falta de organización pro fechas de los documentos que conforman el expediente, sobretodo el físico.

Otro factor que se encontró como limitante del estudio fue la falta de reporte de VSG como parámetro de medición de laboratorio de la actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que el cálculo del DAS28 se limitó, en muchos de los casos, a la medición de la PCR únicamente.



XIV. CONCLUSIONES

La Terapia Biológica es una opción viable de tratamiento en pacientes con AR seleccionada. Entre los fármacos biológicos más utilizados se encuentra el Infliximab, un agente inhibidor del TNF- α .

El DAS28 es un instrumento confiable para medir el grado de remisión de los parámetros clínicos en pacientes con AR que están bajo tratamiento con Terapia Biológica, cuyo valor permite tomar decisiones terapéuticas basadas en evidencias clínicas y/o de laboratorio.

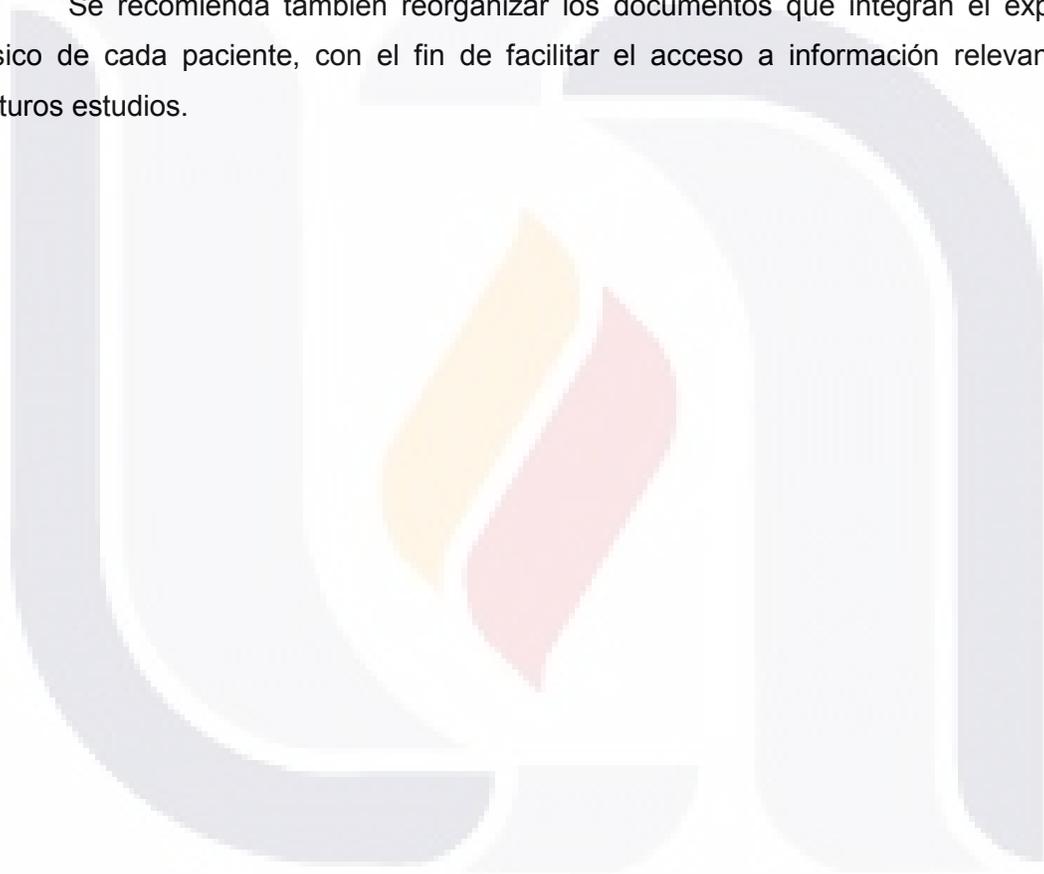
En el HGZ No. 1 del IMSS, Aguascalientes, el 42% de los pacientes tratados con fármacos biológicos, reciben Infliximab. Este agente logra un 19% de Remisión Total, 42% de Remisión Leve y 39% de Remisión Moderada, en un total de 31 pacientes estudiados.

Se encontró que el tratamiento con Infliximab logra una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros clínicos, de laboratorio y de percepción del dolor por parte del paciente, a pesar de situarse en un rango de Remisión Leve.

XV. RECOMENDACIONES

Es importante el conocer, en diferentes momentos del tratamiento, a aquéllos pacientes que están o no están respondiendo a la administración de la Terapia Biológica, así como clasificar aquéllos pacientes que están teniendo remisión. Se puede considerar como recomendación la solicitud de rutina de VSG y PCR como parámetros de medición de la actividad de la enfermedad, a todos los pacientes con Artritis Reumatoide.

Se recomienda también reorganizar los documentos que integran el expediente físico de cada paciente, con el fin de facilitar el acceso a información relevante para futuros estudios.



XVI. GLOSARIO

Abatacept. Proteína de fusión moduladora de la activación de células T. Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Adalimumab. Anticuerpo monoclonal contra el TNF- α . Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Anakinra. Inhibidor de la IL-1. Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Artritis Reumatoide. Enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, con predisposición genética, de etiología desconocida; caracterizada por una sinovitis simétrica crónica.

Certolizumab. Anticuerpo monoclonal contra el TNF- α . Agente biológico para el tratamiento de la AR.

DAS. Disease Activity Score. Es una medida de rango continuo de tipo lineal que permite una medición continuada del estado de actividad clínico, tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos.

Etanercept. Receptor soluble contra el TNF- α . Agente biológico para el tratamiento de la AR.

FARMES. Fármacos modificadores de la enfermedad utilizados en el tratamiento contra la AR. Entre estos se encuentran el Metotrexate y la Leflunamida.

Golimumab. Anticuerpo monoclonal contra el TNF- α . Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Infliximab. Anticuerpo monoclonal contra el TNF- α . Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Índice de Ritchie. Índice aplicado en el instrumento DAS para el conteo de articulaciones dolorosas.

Interleucina. Citocina inflamatoria involucrada en la patogénesis de la AR.

PCR. Proteína C Reactiva. Es un reactante de la fase aguda de la inflamación.

Remisión. Ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad y además, la ausencia de progresión del daño estructural articular.

Rituximab. Anticuerpo monoclonal contra linfocitos B. Agente biológico para el tratamiento de la AR.

Terapia Biológica. Productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares. Estas terapias actúan específicamente

contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.

TNF- α . Factor de necrosis tumoral alfa. Es una citocina inflamatoria involucrada en la fase aguda.

Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6. Agente biológico para el tratamiento de la AR.

VSG. Velocidad de Sedimentación Globular. Reactante de fase aguda involucrado en el proceso inflamatorio.



XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Naredo E. ¿Son necesarias las técnicas de imagen para definir la remisión en la artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* 2009; 5 (51): 16-21.
2. Van der Heijde D, Vant Hof M, Van Riel D, Van de Putte L. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993; 20: 579-581.
3. St. Clair W, Van der Heijde D, Smolen J, Maini R, Bathon J, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden J, Wang B, DeWoody K, Weiss R, Baker D. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 50 (11): 3432-3443.
4. Ruano R, Ordóñez M, Gallegos C, Coret V, Muñoz I. Infliximab en artritis reumatoide. Utilización en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2005; 29 (2): 113-118.
5. Martin S, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2007; 3 (5): 905-911.
6. Van der Bijl A, Goekoop M, Vries J, ten Wolde S, Han K, Van Krugten M, Allaart C, Breedveld F, Dijkmans B. Infliximab and Methotrexate as Induction Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2007; 56 (7): 2129-2134.
7. Lipsky P, Desiree M, Van der Heijde M, St. Clair W, Furst D, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman G, Maini R. Infliximab and Methotrexate in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2000; 343 (22): 1594 – 1602.
8. Sidiropoulos P, Bertias G, Kritikos H, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas D. Infliximab in treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 144- 148.
9. Vander B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, Veys E, Mielants H, De Clerck L, Peretz A, Malaise M, Verbruggen L, Vastesaeger N, Geldhof A, Boullart L, De Keyser F. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Research & Therapy.* 2005; 7 (5): 1063-1071.
10. Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys E, De Clerck L, Peretz A, Malaise M, Devogelaer J, Vastesaeger N, Geldhof A, Westhovens R. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of

infliximab of 3 mg/Kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology*. 2005; 44: 465–468.

11. Bejarano V, Conaghan P, Quinn M, Saleem B, Emery P. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49: 1971-1974.
12. Breedveld F, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst D, Kalden J, St Clair E, Weisman M, Smolen J, Lipsky P, Maini R. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 149-155.
13. Pachecho C, Reyes G, McKenna S, Ríos V. Adaptación y validación Rheumatoid Arthritis Quality of Life Scale (RAQoL) al español de México. *Reumatol Clin*. 2011; 7 (2): 98-103.
14. Naranjo A. Artritis reumatoide tres veces más frecuente en la mujer. *Rev Med Epica*. 2008; 2 (1): 11-13.
15. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). Censo de Población y Vivienda 2010.
16. Gabriel S, Luthra H. Rheumatoid arthritis: can the long-term outcome be altered? *Mayo Clin Proc*. 1988; 63: 58-68.
17. Mas J. La terapia biológica en las enfermedades reumáticas. *Medicina Balear*. 2008; 3: 11-16.
18. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin*. 2011; XXX (XX): XXX-XXX.
19. Guía de práctica clínica IMSS. 2009.
20. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 944-947.
21. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo J, González I, Gómez-Reino J, Carreño L, Batle E, Balsa A, Andreu J, Álvaro-Gracia J, Martínez J, Loza E. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de Terapias Biológicas en Artritis Reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010; 6 (1): 23-36.
22. Chaves L, Salvatierra J, Raya E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011; XXX (XX): XXX-XXX.
23. Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007; 370: 1861-1874.
24. R O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2009. 350: 2591-2602.

25. Wells G, Anderson J, Boers M, Felson D, Heiberg T, Hewlett S, *et al.* MCID/Low Disease Activity State Workshop: summary, recommendations, and research agenda. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1115-1158.
26. Molenaar E, Voskuyl A, Dinant H, Bezemer P, Boers M, Dijkmans B. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 36-42.
27. Cohen G, Gossec L, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Daures J, *et al.* Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 358-363.
28. Brown A, Conaghan P, Karim Z, Quinn M, Ikeda K, Peterfy C, *et al.* An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2958-2967.
29. Van der Heije D, Van't Hof M, Van Riel P, Van Leeuwen M, Van Rijswijk M, Van de Putte L. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 177-181.
30. Van Riel P, Van Gestel. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59, suppl 1: 28-31.
31. Van Riel P, Van G, Van-de P. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: stops towards and International consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol.* 1996; 35, suppl 2: 4-7.
32. Díaz J, Monge P. Clinimetría, una herramienta indispensable. *Acta Méd costarric.* 2011. 53 (suppl 1): 7-9.
33. Belmonte M. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin.* 2008; 4 (5): 183-190.
34. Barragán J. Artritis reumatoide en el paciente mayor. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011; 9 (1): 20-29.
35. Aguillón J, Cruzat A, Contreras J, Dotte A, Pesce B, Aravena O, Salazar L, Catalán D, Abello P, Aguirre A, Llanos C, Cuchacovich M. Terapias emergentes en artritis reumatoide. *Rev Med Chile.* 2005; 133: 969-976.
36. Díaz M, Linna M. ¿Son los agentes biológicos realmente superiores en eficacia a los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluida la terapia combinada? *Revista Colombiana de Reumatología.* 2003; 10 (2): 75-79.
37. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatoid Clin.* 2011; XXX (XX): XXX-XXX.

38. Mallén M, Sulleiro S, Tejera M, Diaz M. Revisión de los tratamientos de la artritis reumatoide. *Economía de la Salud*. 8 (1): 12-15.
39. Rodríguez E. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin*. 2011; XXX (XX): XXX-XXX.
40. Mora T, Andrade L, Bourlon R. Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. *Med Int Mex*. 2010; 26 (3): 259-268.
41. Díaz E, Abud C, Garza M, Medrano G, Orozco J, Pacheco C, Pineda C, Pozos J, Ramos F, Robles M, Santana E. Recomendaciones para el tratamiento medico de la artritis reumatoide. *Revista de Investigación Clínica*. 2005; 57 (5): 735-755.
42. Tornero J. Fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide. *sescam*. 2008; 9(5): 1-8.



ANEXOS

ANEXO 1

CRONOGRAMA

AÑO 2011												
Actividad	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.
Rotación Investigación			X									
Pregunta inicial			X									
Revisión de literatura			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recopilación de información			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AÑO 2012												
Actividad	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.
Elaboración del planteamiento del problema	X	X										
Elaboración de marco teórico	X	X										
Elaboración de antecedentes científicos	X	X										
Planteamiento de objetivos		X	X									
Planteamiento de la justificación		X	X									
Planteamiento de la hipótesis			X									
Seminario de tesis			X									
Diseño de la metodología				X	X							
Selección del instrumento				X								
Envío del protocolo a revisión						X	X					
Corrección del protocolo final							X					
Planeación de la recolección de información							X	X	X			
Recolección de la información								X	X			
Análisis de la información									X	X	X	X
AÑO 2013												
Redacción del protocolo final	X											
Presentación de protocolo final		X										

ANEXO 2

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

CONCEPTO	DIMENSIONES	VARIABLES	INDICADOR	ITEM	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE DIMENSIÓN
La Remisión es la ausencia mantenida de evidencia clínica y analítica de actividad de la enfermedad y además la		Número de articulaciones sensibles	Articulaciones sensibles en hombros, codos, muñecas, rodillas, metacarpofalángicas e interfalángicas	1	Numérica continua	28 articulaciones	Ordinal
ausencia de progresión del daño estructural articular.	Clinica	Número de articulaciones inflamadas	Articulaciones sensibles en hombros, codos, muñecas, rodillas, metacarpofalángicas e interfalángicas	2	Numérica continua	28 articulaciones	Ordinal
	Laboratorio	Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Más de 20	3	Numérica continua	mm/h	Ordinal
		Proteína C reactiva (PCR)	Más de 3	4	Numérica continua	mg/dL	Ordinal
	Paciente	Identificación de la actividad de la enfermedad por el paciente.	Escala Visual Analógica (EVA)	5	Cualitativa	0 – 100 mm	Nominal

ANEXO 3



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN
EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica)*: _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica): _____

No autorizo que se tome la muestra.

Si autorizó que se tome la muestra para este estudio.

Si autorizó que se tome la muestra para este estudio y futuros estudios.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
 Investigador responsable: Dr. Hugo Eduardo Chávez Morales. Alumno de posgrado de la especialidad en Medicina Familiar.
 Teléfono móvil: 449218 85 08. Dirección: José Ma. Chávez No. 1202. Fraccionamiento Lindavista.
 Colaboradores: Dr. Enrique Ávalos Romero y Dra. Martha Elena Trujillo Ávalos

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtemoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

* En caso de contar con patrocinio externo, el protocolo deberá ser evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica.

Clave: 2810-009-013

