



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Tratamiento combinado con Metrotexato y Rituximab frente al tratamiento combinado con Metrotexato y anti-TNF en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo

2021-2022.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Reumatología

AUTOR

Saldaña Sandoval, Omar Guillermo

(ORCID: 0000-0002-1219-192X)

ASESOR

Pérez Medina, Wilkerson

(ORCID: 0000-0002-2376-2492)

Lima, Perú

2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

(Saldaña Sandoval, Omar Guillermo)

Tipo de documento de identidad del AUTOR: (DNI)

Número de documento de identidad del AUTOR: 45846150

Datos de asesor

(Pérez Medina, Wilkerson)

Tipo de documento de identidad del ASESOR: (DNI)

Número de documento de identidad del ASESOR: 40754207

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: (Alfaro Lozano, José Luis)

DNI: 08385071

Orcid: 0000-0001-7741-6117

SECRETARIO: (Saly Rosas Vásquez, Julia Esther)

DNI: 06928751

Orcid: 0000-0003-3389-6571

VOCAL: (Ramos Valencia, María Patricia)

DNI: 29443981

Orcid: 0000-0001-8369-659X

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.17

Código del Programa: 912939

ÍNDICE

RESUMEN DEL PROYECTO	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la realidad problemática	2
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Línea de Investigación	4
1.4 Objetivos	4
1.5 Justificación	5
1.6 Limitaciones	6
1.7 Viabilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes de la Investigación	7
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definiciones conceptuales	20
2.4 Hipótesis	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Diseño	22
3.2 Población y muestra	22
3.3 Operacionalización de variables	26
3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos	29
3.5 Técnicas para el procesamiento de la información	29
3.7 Aspectos éticos	
	29

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos	31
4.2 Cronograma	31
4.2 Presupuesto	32

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
-----------------------------------	-----------

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos
3. Solicitud de permiso institucional
4. Solicitud de evaluación por comité de ética URP

RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica con una prevalencia estimada del 0,51% en nuestro País. Dado que su tratamiento es un tema complejo, y que las características epigenéticas suelen ser diferentes, es de enorme valor evaluar su eficacia en estos pacientes. **Objetivos:** Determinar si el tratamiento combinado con metotrexato y rituximab es no inferior que el tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022. **Materiales y métodos:** Se realizará un estudio observacional analítico de cohortes prospectivas. Una cohorte se formará con los pacientes que reciban como tratamiento una terapia combinada de metotrexato con anti-TNF y otra cohorte se formará con los pacientes que reciban como tratamiento una terapia combinada de metotrexato con rituximab. La variable dependiente será la respuesta al tratamiento, medido con los criterios de mejoría ACR (20%, 50%, 70%), y la variable independiente será el tratamiento empleado. La población estará conformada por 304 pacientes con artritis reumatoide del nosocomio anteriormente mencionado, escogidos por selección aleatoria simple. Se realizará una regresión de Poisson con varianzas robustas para establecer los riesgos relativos crudos (RR) y ajustados (RRa).

Palabras clave: (DeCS)

Artritis Reumatoide; Rituximab; Metotrexato; Eficacia; Resultado del Tratamiento

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica caracterizada por la inflamación de las articulaciones, la cual conduce a la discapacidad y la disminución de la calidad de vida de los pacientes que la padecen⁽¹⁾. La fisiopatología es compleja y se caracteriza por una cascada de eventos autoinmunes que involucran muchas poblaciones celulares, en particular las células B⁽²⁾. La AR afecta a cerca del 0,5% de la población mundial total, siendo más frecuente en mujeres mayores de 40 años⁽³⁾; en Perú es una enfermedad bastante prevalente, pues se estimó una prevalencia del 0,51%^(4,5).

Una mejor comprensión de los procesos inmunológicos asociados con la AR en la última década ha llevado a avances en el manejo de la enfermedad, incluida la aprobación de terapias biológicas que se dirigen a las diversas moléculas involucradas en la fisiopatología de la AR. Para los pacientes que no responden o que desarrollan una respuesta inadecuada con el tiempo a la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales, existen diversas opciones de tratamiento, donde los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) juegan un papel importante. Los anti-TNF han demostrado la capacidad de reducir los signos y síntomas de la AR, inhibiendo la progresión radiográfica subyacente, mejorando la función física⁽⁶⁻⁸⁾.

Sin embargo, los pacientes pueden presentar diferentes respuestas frente a los anti-TNF, probablemente atribuible a las diferencias en la actividad de las vías fisiopatológicas y las citocinas que median en el proceso de la enfermedad de la AR. Ya sea atribuible a un fracaso del tratamiento primario o secundario, hasta el 60% de los pacientes pueden tener una respuesta inadecuada a la terapia anti-

TNF⁽⁹⁾. Cambiar a otra terapia biológica con un mecanismo de acción alternativo, como rituximab (RTX), puede ser una estrategia efectiva en pacientes refractarios a anti-TNF. RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno CD20. En Estados Unidos, RTX está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de pacientes con enfermedad activa que no han respondido al tratamiento con anti-TNF.

Aunque se ha demostrado que RTX es eficaz en ensayos controlados aleatorios (ECA) entre pacientes con AR que han mostrado una respuesta inadecuada a los anti-TNF^(10,11), es posible que estas poblaciones de estudio no reflejen con precisión a los pacientes del mundo real que reciben RTX por los estrictos criterios de inclusión y exclusión de estos ensayos^(12,13). En la práctica clínica, muchos pacientes que inician RTX tienen niveles de actividad de la enfermedad más bajos en comparación con los incluidos en ECA anti-TNF, un factor que influye aún más en las evaluaciones de efectividad^(6,12).

La mayoría de los datos observacionales que examinan la efectividad de RTX en la práctica clínica habitual provienen de registros europeos y de Norteamérica^(6,14,15), con poca información actualmente disponible en países latinoamericanos, específicamente en Perú. Es de enorme valor examinar pacientes peruanos con AR para evaluar la eficacia debido a las diferencias en las prácticas de tratamiento y las características epigenéticas de los pacientes.

1.2 Formulación del problema

¿Es el tratamiento combinado con metotrexato y rituximab no inferior que el tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022?

1.3 Línea de Investigación

- La presente investigación se enmarca dentro de las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma, publicadas bajo acuerdo de Consejo Universitario N°0510- 2021. Se sigue la línea de investigación 15: Médicas clínicas y quirúrgicas⁽¹⁶⁾.

1.4 Objetivos

1.4.1 General

Determinar si el tratamiento combinado con metrotexato y rituximab es no inferior que el tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.

1.4.2 Específicos

OE1: Establecer la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

OE2: Establecer la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide.

OE3: Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con artritis reumatoide.

1.5 Justificación

Este estudio se justifica debido a que busca una mejora al tratamiento de la AR, la cual es una enfermedad capaz de causar un gran sufrimiento a los pacientes que la padecen, afectando de sobremanera su calidad de vida. Esta situación empeora en los momentos en los que los síntomas se exacerban; ya que, aunque la enfermedad es progresiva, tiene sus fases de alta y baja actividad, lo que se traduce en un gran impacto en los síntomas y capacidad funcional. Cualquier empeoramiento de la enfermedad deja cambios irreversibles en las articulaciones⁽¹⁶⁾. Así pues, afecciones características de la AR que suelen implicar un impacto importante en la calidad de vida son: rigidez matinal, dolor, hinchazón de las articulaciones, deformidades o limitación de la actividad física⁽¹⁷⁾. Estos problemas no solamente afectan al paciente, sino también a su familia y a los cuidadores del paciente; ya que su carga puede aumentar conforme aumente el grado de dependencia producto del avance de la enfermedad de su familiar⁽¹⁸⁾.

Otra razón por la que se justifica esta investigación es debido a que puede ayudar también a mejorar el costo del tratamiento, ya que, al mejorar la efectividad del mismo, se reduce el costo en el manejo de complicaciones y aumenta la independencia funcional del paciente, el cual puede ser productivo más tiempo antes de perder funcionalidad⁽¹⁹⁾; así pues, una revisión sistemática de reportes a nivel mundial encontró que los costos indirectos de la enfermedad, generalmente relacionados al ausentismo e incapacidad laboral, involucran entre el 39 y 86% de los gastos totales de la enfermedad⁽²⁰⁾. Además, los gastos más importantes que se realizan en los pacientes con AR son principalmente el costo de medicamentos y hospitalizaciones⁽²⁰⁾; gastos que en muchos casos no son asumidos directamente por los pacientes, sino por las entidades aseguradoras,

las cuales podrían también reducir sus costos en la atención de estos pacientes en caso se tenga evidencia para mejorar el manejo de estos pacientes.

Los resultados de este estudio serán de utilidad para generar recomendaciones y guías de tratamiento en pacientes con AR con las características socioculturales y epigenéticas de pacientes peruanos; las cuales pueden ser muy importantes debido a que se realizará en las condiciones naturales del paciente, que pueden diferir de las condiciones donde se realizan los estudios en otros contextos, especialmente la adherencia al tratamiento, las barreras para la búsqueda de atención, el apoyo del entorno social o las características epigenéticas que influyen en la fisiopatología y el desarrollo de la enfermedad⁽²¹⁾.

1.6 Limitaciones

Dentro de las limitaciones del presente estudio, destaca un probable sesgo de información, dado que esta investigación se basó en fuentes secundarias no verificadas, y debido a que la información utilizada fue recolectada por personal de salud externo. No obstante, el uso de la historia clínica del paciente constituye una fuente fidedigna, legítima y cercana a la realidad. Es probable que no se hayan considerado otros factores confusores dada su difícil medición, como el apoyo del entorno social, adherencia terapéutica o susceptibilidad genética de los pacientes. Sin embargo, la selección aleatoria de la muestra disminuye la presencia de este sesgo en gran medida.

1.7 Viabilidad

El investigador contará con la autorización del jefe del servicio de Reumatología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para aplicar los criterios de respuesta ACR20, ACR50, ACR70 a los pacientes incluidos en el estudio, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento ya sea con una terapia combinada de

metrotexato con anti-TNF o terapia combinada de metrotexato con rituximab; así mismo contara con la aprobación del comité de ética de la misma institución.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

2.1.1 Antecedentes Internacionales

Gottenberg et al. en su investigación “Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study”, planteó como objetivo comparar la eficacia de rituximab, abatacept y tocilizumab en el tratamiento de la artritis reumatoide. En el estudio, se encontró que la duración media de la supervivencia sin fracaso fue mayor para rituximab (LED wf 4,1), seguido de abatacept (LED wf 3,5), y por tocilizumab (LED wf 3,5). De esta manera, se concluyó que, entre los adultos con artritis reumatoide refractaria seguidos en la práctica habitual, rituximab y tocilizumab se asociaron con mayores mejoras en los resultados a los dos años en comparación con abatacept⁽²²⁾.

Chatzidionysiou, et al. en su investigación “Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort”, tuvo como objetivo comparar las respuestas en pacientes a los que les había fallado un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) al cambiar a otro inhibidor del TNF o rituximab (RTX). La reducción media \pm DE en DAS28 fue de $1,70 \pm 1,18$ para RTX, $1,40 \pm 1,51$ para ETA y $0,67 \pm 1,36$ para mAb, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre RTX y mAb ($p < 0,0001$). Se concluyó que los pacientes que fracasaron con un anti-TNF tuvieron mejores resultados generales cuando se trataron con RTX que con un mAb anti-TNF posterior (anticuerpo monoclonal (mAb) y etanercept)⁽²³⁾.

Torrente-Segarra et al. en su estudio titulado “Estudio VARIAR: Valoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en

segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide refractarios a un primer antagonista del factor de necrosis tumoral alfa”, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) con rituximab (RTX) en comparación con un anti-TNF (2TNF) después de la retirada de un primer anti-TNF. Se encontró mejoría en todos los parámetros en ambos grupos sin diferencias significativas, exceptuando mayor reducción de VSG y menos efectos adversos graves con RTX⁽²⁴⁾. Por tanto, se concluyó que no hubo diferencias entre el uso de RTX o un anti-TNF en el escenario clínico de retirado el primer anti-TNF al que fue refractario el paciente.

Zehraoui et al. en su trabajo “AB0237 Infections in patients with Rheumatoid Arthritis treated with Rituximab and Anti-TNF inhibitor” tuvo como finalidad comparar la tasa de infección en pacientes con AR tratados con rituximab y anti-TNF α . Se incluyeron pacientes con AR (criterios ACR/EULAR 2010) tratados con rituximab y anti-TNF α (adalimumab, infliximab y etanercept) tras respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Se recogieron y compararon para cada grupo las características demográficas, comorbilidades, asociación con metotrexato y corticoides. Se concluyó que la tasa de infecciones en pacientes con AR tratados con rituximab o anti-TNF fue similar. Sin embargo, las infecciones observadas fueron más graves en pacientes con AR tratados con rituximab⁽²⁵⁾.

Lobbes et al. en su investigación “Rituximab for rheumatoid arthritis-associated large granular lymphocytic leukemia, a retrospective case series” buscó evaluar el perfil de eficacia y tolerancia de rituximab en la leucemia de linfocitos granulares grandes (LGLL) asociada a la artritis reumatoide (AR). Catorce pacientes (10 mujeres, edad media $55,2 \pm 14,2$ años) incluidos; 13 fueron seropositivos para péptidos anticíclicos citrulinados ($n = 11$) o factor reumatoide ($n = 10$). El diagnóstico de LGLL se realizó 9,5 [RIC: 3,25;15,5] años después de la AR. El número de ciclos de rituximab varió de 1 a 11

(mediana de 6), con una gran heterogeneidad en los regímenes de dosificación. La mediana de la duración de la respuesta tras el inicio de rituximab fue de 35 [RIC: 23,5; 41] meses. El perfil de tolerancia fue bueno, sin complicaciones infecciosas. Se concluyó que el rituximab aparece como una opción terapéutica valiosa para LGLL asociado a AR⁽²⁶⁾.

Vial et al. en su trabajo “Factors influencing the choice of biologic therapy following Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study using propensity score” evaluó los factores que influyen en la elección y la eficacia de los FAME biológicos tras el fracaso de rituximab (RTX) en la artritis reumatoide (AR), teniendo en cuenta el perfil del paciente. El análisis factorial multidimensional mostró un perfil distinto de los pacientes que recibieron abatacept (ABA), caracterizado por una mayor edad, más hombres, más fumadores, más comorbilidades y más anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. Al cabo de 1 año, la retención del fármaco fue mayor para ABA que para TNFi después de ajustar la duración de la enfermedad. Se concluyó que el perfil de los pacientes que recibieron ABA después del fracaso de rituximab difirió de TNFi y tocilizumab. Después del ajuste por puntaje de propensión, la tasa de retención de drogas se mantuvo más alta con ABA que con TNFi⁽²⁷⁾.

Chun Wang et al. en su trabajo “Real-world effectiveness and safety of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis: A single-center experience in Taiwan” evaluó la eficacia y la seguridad del rituximab (RTX) a los 24 meses, en pacientes con artritis reumatoide (AR) establecida e identificó predictores de baja actividad/remisión de la enfermedad. Fueron setenta pacientes con AR tratados con RTX. Los predictores de baja actividad/remisión de la enfermedad y una buena respuesta EULAR a los 24 meses se identificaron mediante análisis multivariados. Se concluyó que el RTX fue eficaz y seguro

en el manejo de la vida real de pacientes con AR con alta actividad de la enfermedad. Los pacientes que tomaban metotrexato concomitante y con un DAS28-ESR inicial más bajo tenían más probabilidades de beneficiarse de RTX⁽²⁸⁾.

Humby et al. en su investigación “Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial” tuvo como finalidad comparar el efecto de tocilizumab con rituximab en pacientes con artritis reumatoide que tenían una respuesta inadecuada al factor de necrosis antitumoral (TNF) estratificado por estado de células B sinoviales. Este estudio fue un ensayo controlado aleatorizado de fase 4, multicéntrico, abierto, basado en biopsias, de 48 semanas de duración (rituximab *frente* a tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada a anti-TNF; R4RA) realizado en 19 centros de cinco países europeos (el Reino Unido, Bélgica, Italia, Portugal y España). Se concluyó que la estratificación basada en la secuenciación de ARN del tejido sinovial de la artritis reumatoide mostró asociaciones más fuertes con las respuestas clínicas en comparación con la clasificación histopatológica. Además, para los pacientes con una firma de expresión de linaje de células B baja o ausente en el tejido sinovial, tocilizumab es más eficaz que rituximab⁽²⁹⁾.

Abdellaoui y Lefkir en su trabajo “AB0127 Terapia combinada con Metotrexato y calidad de vida en Artritis Reumatoide” que comparó el nivel de calidad de vida en pacientes con AR en tratamiento con FAME: monoterapia (solo biológica) versus terapia combinada con metotrexato. Fueron 56 pacientes: 93% mujeres y 7% hombres, edad media 46,74 años con una duración media de la enfermedad de 14,74 años. 28 pacientes estaban en rituximab, 19

pacientes en tocilizumab y 9 pacientes en TNFi. Se concluyó que no hubo superioridad de la combinación con metotrexato en la mejora de la calidad de vida. El uso de bioterapia en pacientes con AR ha demostrado ser una importante estrategia farmacológica para el manejo global de la enfermedad⁽³⁰⁾.

2.1.2 Antecedentes Nacionales

Becerra et al., en su estudio titulado “Costo efectividad de Abatacept en comparación con otras terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han fallado al tratamiento con metotrexato en EsSalud para el año 2010”, tuvo como objetivo estimar la costo efectividad de Abatacept combinado con Metotrexato en comparación a otras DARMES biológicas, en combinación con metotrexato, en pacientes con AR moderada a severamente activa. Se encontró que abatacept es más eficaz frente a Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Tocilizumab, desde la perspectiva del Seguro Social de Salud (EsSalud) para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severamente activa que han fallado a metotrexato⁽³²⁾.

Tantaleán et al., en su estudio “Efectividad del rituximab asociado a metotrexato frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con Artritis Reumatoide”, plantearon como objetivo determinar la efectividad del rituximab asociado a metotrexato frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con AR. Se encontró que el rituximab asociado a metotrexato fue más efectivo que la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con AR⁽³³⁾.

2.2 Bases teóricas

2.2.1. ARTRITIS REUMATOIDE

2.2.1.1. Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que ataca principalmente a las articulaciones diartrodiales de ambos lados del cuerpo, lo que la diferencia de otros tipos de artritis⁽³⁴⁾. Esta enfermedad generalmente afecta las manos, los pies y las muñecas⁽³⁵⁾. Con frecuencia la AR produce destrucción articular progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional⁽³⁶⁾.

2.2.1.2. Cuadro clínico

2.2.1.2.1. Manifestaciones articulares

La sintomatología de la AR puede desarrollarse durante varios años, o incluso progresar rápidamente. Incluso pueden existir periodos de brotes, seguido por un periodo de remisión. No obstante, la singularidad del cuadro clínico en estos pacientes incluye el dolor, hinchazón, rigidez y sensibilidad en más de una articulación, que se expresa bilateralmente. Por orden de frecuencia, las articulaciones más afectadas suelen ser las muñecas y articulaciones metacarpofalángicas del dedo índice y mayor, las articulaciones interfalángicas proximales, y las articulaciones metatarsfalángicas⁽³⁷⁾. La rigidez aparece especialmente en la mañana o después de estar sentado por largos periodos. En adición, los pacientes con AR pueden presentar síntomas generales de decaimiento, como fatiga (cansancio extremo), debilidad, y fiebre⁽³⁸⁾.

Durante los primeros 6 años de la enfermedad, especialmente en el primero, casi el 80% de los pacientes desarrollan algún tipo de anormalidad articular. Es común encontrar desviación cubital de los dedos con deslizamiento cubital de los tendones extensores hacia afuera en las articulaciones metacarpofalángicas, refiriéndose a ellas propiamente como las deformaciones en cuello de cisne y la deformación en ojal (boutonnière)⁽³⁷⁾.

2.2.1.2.2. Manifestaciones extraarticulares

Sus manifestaciones también pueden verse a nivel extraarticular afectando cualquier órgano o sistema. Uno de estos signos son los nódulos subcutáneos reumatoideos, que aparecen en el 30% de los pacientes con AR, los nódulos viscerales, y los nódulos pulmonares. Otros signos extraarticulares posibles son la vasculitis, derrame pleural o pericárdico, infiltración pulmonar o fibrosis, pericarditis, miocarditis, linfadenopatías, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren, y otros. La columna cervical también se ve afectada como subluxación atlantoaxoidea y compresión de la médula espinal⁽³⁷⁾.

2.2.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se realiza mediante la elaboración de una historia clínica detallada, la exploración radiográfica y los hallazgos de laboratorio, previo descarte de diagnósticos diferenciales. En los hallazgos de laboratorio, los anticuerpos anti-CCP tienen alta especificidad (90%) y sensibilidad (entre 77 a 86%) para artritis reumatoide, y en aproximadamente el 70% de estos pacientes se encuentran FR y anticuerpos contra gamma-globulina humana⁽³⁷⁾. En la exploración radiográfica, solo se observa hinchazón de la articulación en los primeros meses de la enfermedad, no obstante, a medida que progresa el tiempo se hace visible una osteopenia yuxta-articular, disminución del espacio articular y erosiones marginales. En contraste con la radiografía, la resonancia magnética es más sensible y posibilita la detección de una inflamación articular temprana y erosiones⁽³⁷⁾.

Actualmente existen nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide (AR), como conclusión del esfuerzo conjunto realizado por la EULAR y el ACR con el fin de mejorar los criterios de clasificación utilizados hasta ahora. Sin embargo, he de establecerse que solo se aplica a una determinada población diana, con las siguientes características: 1) Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica que no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad. 2) Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1⁽³⁹⁾.

Tabla 1. Nuevos criterios de clasificación para el diagnóstico de AR⁽³⁹⁾.

AFECTACIÓN ARTICULAR	PUNTUACIÓN
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	PUNTUACIÓN
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	PUNTUACIÓN
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

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

2.2.1.4. Tratamiento

El tratamiento de la AR tiene como objetivos reducir la inflamación en las articulaciones, aliviar el dolor, prevenir o ralentizar el daño articular, reducir la discapacidad y permitir al paciente ser lo más activo posible⁽⁴⁰⁾. Si bien no existe una cura definitiva para la enfermedad, las medidas de apoyo, fármacos modificadores de la progresión de la enfermedad, y la cirugía pueden reducir el riesgo de daño articular y limitar el impacto de la afección.

El tratamiento se divide generalmente en FAME, en los que se incluyen los FAME sintéticos convencionales, FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, y por otro lado los tratamientos biológicos. También se ha previsto la combinación de estos medicamentos con los glucocorticoides.

2.2.1.4.1. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)

2.2.1.4.1.1. FAME CONVENCIONALES

Los FAME tienen la posibilidad de prevenir el daño articular y la discapacidad proveniente de la AR. La lista de tipos de FAME se presentan en la Figura 2, en la que se clasifican en fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARD), FAME biológicos (bDMARD) y FAME sintéticos dirigidos (tDMARD). Cabe resaltar que se debe iniciar el tratamiento de base con FAME en cuanto se realiza el diagnóstico de AR⁽⁴¹⁾.

Con respecto a los FAME convencionales, la guía americana del 2021 evidencia la eficacia del metotrexato en monoterapia por encima de otros medicamentos como la

hidroxicloroquina, leflunomida, y la sulfasalasina, especialmente en pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a alta⁽⁴²⁾. Además, la monoterapia con metotrexato se recomienda condicionalmente sobre la combinación de metotrexato más un bDMARD o tsDMARD. Si se compara el uso de metotrexato en monoterapia y combinado con un inhibidor TNF, se recomienda encarecidamente la primera opción para pacientes sin tratamiento previo con FAME, con actividad de la enfermedad de moderada a alta⁽⁴²⁾. No obstante, cabe resaltar que el nivel de evidencia para estas recomendaciones fue muy bajo/moderado.

En pacientes con baja actividad de la enfermedad, la hidroxicloroquina se recomienda condicionalmente sobre otros FAME, mientras que la sulfasalazina se recomienda condicionalmente sobre el metotrexato, y el metotrexato se recomienda condicionalmente sobre la leflunomida. No obstante, como sucede con los pacientes de actividad moderada a alta, solo existe un nivel de evidencia muy bajo⁽⁴²⁾.

Figura 2. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) utilizados en la AR⁽⁴³⁾.

<i>FAME sintéticos</i>		<i>FAME biológicos (FAMEb)</i>	
<i>FAME convencionales (FAMEc)</i>	<i>FAME Dirigidos (FAMEd)</i>	<i>Anti-TNF</i>	<i>Otros</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Sulfasalazina • Leflunomida • Hidroxicloroquina (o Cloroquina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Baricitinib • Apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Infliximab • Adalimumab • Golimumab • Certolizumab pegol 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Tocilizumab • Sarilumab • Ustekinumab • Ixekizumab • Secukinumab • Rituximab • Abatacept • Belimumab

En relación del uso de los FAME asociados a glucocorticoides, se recomendó condicionalmente no usar estos últimos si el inicio de la enfermedad es menor de 3 meses, pero si el plazo de la enfermedad es mayor de 3 meses, la recomendación de su no uso en esta modalidad se hace más fuerte.

2.2.1.4.1.2. METOTREXATO

2.2.1.4.1.2.1. Metotrexato para Artritis Reumatoide

El uso de metotrexato para el tratamiento a corto plazo de la AR ha visto que mejora el dolor, la función, y probablemente reduce el daño articular observado en la radiografía. Además se ha comprobado que mejora la percepción de calidad de vida en los pacientes, en relación al componente físico y mental⁽⁴⁵⁾. Se recomienda iniciar con dosis de ,5 a 10mg semanales en un solo día durante 4 semanas asociado a ácido fólico en dosis de 5-10mg, para posteriormente aumentar progresivamente de entre 2,5-5mg cada 2-4 semanas hasta lograr una dosis de 25mg entre los 3 y 6 primeros meses desde el inicio del tratamiento⁽⁴¹⁾.

2.2.1.4.1.2.1. Metotrexato combinado con Rituximab

Las conclusiones de ocho estudios a nivel internacional indican que el rituximab (dos dosis de 1000 mg) en combinación con metotrexato es significativamente más efectivo que el metotrexato solo para mejorar los síntomas de la AR y prevenir la progresión de la enfermedad⁽⁴⁶⁾. En otros estudios, se concluyó con una categoría de evidencia de 2b, que el tratamiento con rituximab parece más eficaz si se combina con metotrexato u otro FAME, especialmente leflunomida⁽⁴⁷⁾.

2.2.1.4.1.2.1. Metotrexato combinado con Anti-TNF

Se encontró que las combinaciones de metotrexato + varios FAME biológicos (adalimumab, etanercept, certolizumab, o infliximab) reducen ligeramente el daño articular (observado por rayos X) al año en los pacientes que no han

recibido metotrexato anteriormente. De esta manera, se concluyó que esta combinación fue superior a metotrexato para prevenir el daño articular en los pacientes que no habían recibido tratamiento anterior con metotrexato, pero la magnitud de estos efectos al año fue pequeña⁽⁴⁸⁾.

2.2.1.4.1.2. FAME BIOLÓGICOS

Los FAME biológicos son empleados en la AR para modular el sistema inmunitario a través de diferentes dianas terapéuticas, como el TNF-alfa o los receptores de las interleucinas, entre otros. En la figura 2 se evidencia una clasificación de estos fármacos, dependiendo de su capacidad anti-TNF. En el grupo anti-TNF, los más conocidos son etanercept, infliximab, y adalimumab; mientras que en otros destacan anakinra y tocilizumab.

Si se realiza una comparación de eficacia entre el uso de los FAME biológicos y convencionales, se destaca que no hay diferencias en el desenlace de remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide temprana que reciben terapia biológica versus pacientes tratados con FAME convencionales⁽⁴⁹⁾.

2.2.1.4.1.1. RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana⁽⁵⁰⁾.

2.2.1.4.1.2.1. Mecanismo de acción

Este medicamento tiene la capacidad para unirse específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-13 y B maduros. Una vez que se da la unión, el antígeno no se internaliza y no se desprende de la superficie celular, por lo que CD20 no

circula en el plasma como antígeno libre, evitando la competición por la unión con los anticuerpos⁽⁵⁰⁾.

2.2.1.4.1.2.1. Farmacocinética

La semivida sérica media de rituximab fue 68,1 horas, la Cmax fue 238,7 mg/ml y el aclaramiento plasmático medio fue 0,0459 L/hora. Las concentraciones séricas se correlacionaron negativamente con la carga tumoral. Generalmente rituximab se detectó durante 3 a 6 meses⁽⁵⁰⁾.

2.2.1.4.1.2.1. Rituximab para Artritis Reumatoide

Rituximab sigue siendo una opción terapéutica única para el tratamiento de la artritis reumatoide. Parece ser más eficaz en pacientes seropositivos y aquellos con una respuesta incompleta a un solo inhibidor del factor de necrosis tumoral. Rituximab fue eficaz en ensayos clínicos de pacientes con AR, incluidos aquellos que nunca habían recibido metotrexato, aquellos con una respuesta incompleta al metotrexato y aquellos con una respuesta incompleta a los inhibidores del factor de necrosis tumoral⁽⁵¹⁾.

2.2.1.4.1.1. FÁRMACOS ANTI-TNF

Los FAME biológicos anti-TNF han empezado a demostrar un papel importante como modificadores del curso clínico de la AR y la remisión de la misma⁽⁴⁹⁾. En relación a su seguridad, se encontró que los pacientes con fármacos anti-TNF en monoterapia tenían 1,8 veces más probabilidades de suspender la medicación en comparación con los pacientes que usaban terapia combinada con metotrexato⁽⁵²⁾.

Etanercept fue el primer agente anti-factor de necrosis tumoral (TNF) aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En los últimos 8 años, varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia y seguridad en AR establecida y temprana, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato. Los beneficios que presenta para el control de la enfermedad es que mejora los signos y síntomas, retrasa la progresión del daño radiográfico y mejora la calidad de vida y la función de los

pacientes⁽⁵³⁾. Infliximab, por su parte, es capaz de reducir la inflamación sinovial, la reabsorción ósea y la degradación del cartílago, y su eficacia se ha observado en la AR activa a pesar del tratamiento con múltiples fármacos FAME y en la enfermedad temprana sin tratamiento previo con metotrexato (MTX)⁽⁵⁴⁾.

2.3 Definición Conceptuales:

- Artritis reumatoide: Enfermedad autoinmune crónica que causa dolor, hinchazón y rigidez en las articulaciones y puede causar daño articular severo, pérdida de función y discapacidad⁽⁵⁵⁾.
- Metrotexato: Es un antagonista del ácido fólico aprobado por la FDA indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide debido a su alta potencia y eficacia en dichos pacientes. Además, es un antimetabolito utilizado en quimioterapia e inmunosupresor en otras enfermedades autoinmunes⁽⁵⁶⁾.
- Anti-TNF: son medicamentos que ayudan a detener la inflamación con la intención de prevenir el daño y tratar afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide, dirigiéndose a una proteína llamada "factor de necrosis tumoral" que causa inflamación⁽⁵⁷⁾.
- Rituximab: es un anticuerpo monoclonal modificado genéticamente que se administra mediante inyección intravenosa uniéndose a una proteína que se encuentra en la superficie de las células B normales y anormales⁽⁵⁸⁾.

2.4 Hipótesis

2.4.1 Hipótesis General:

El tratamiento combinado con metrotexato y rituximab no es inferior que el tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.

2.4.2 Hipótesis Especifica

La efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y rituximab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 es alta.

La efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 es baja.

La población de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 se caracteriza por ser predominantemente de sexo femenino, y con una edad mayor o igual a 40 años.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Se realizará un estudio observacional analítico de no inferioridad de cohortes prospectivas. Las cohortes a evaluar serán formadas a partir del tratamiento asignado que tengan los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022; una cohorte se formará con los pacientes que reciban como tratamiento una terapia combinada de metrotexato con anti-TNF y otra cohorte se formará con los pacientes que reciban como tratamiento una terapia combinada de metrotexato con rituximab. El inicio del seguimiento se constituirá como la fecha en la que se les da la indicación médica del tratamiento asignado.

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

La población estará conformada por los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años del 2021 al 2022.

3.2.2 Tamaño muestral

Debido a la poca cantidad de antecedentes en el entorno local, para calcular el tamaño de muestra se utilizó una fórmula para hallar diferencia de proporciones de éxito con el instrumento ACR20, ACR50, ACR70, que representa haber logrado un control de al menos el 20% ,50 % y 70 % de síntomas de AR respectivamente, para el tratamiento con RTX frente a anti TNF. Según un antecedente previo, se espera un RR de 2,17⁽⁵⁹⁾; debido a lo mencionado previamente, se trabajó con una potencia estadística de 99,9%; para tener un margen más conservador y más probabilidades de no cometer un error tipo 2.

Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Respuesta en grupo 1:	50,600%
Respuesta en grupo 2:	23,300%
Riesgo relativo a detectar:	2,172
Razón entre grupos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
99,9	152	152	304

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Figura 1. Cálculo del tamaño de muestra

3.2.3 Tipo de muestreo

La unidad de muestreo será la historia clínica de cada paciente que cumpla los criterios de selección. Se realizará una selección no probabilística de tipo consecutivo, con las historias recolectadas a partir del mes de noviembre del 2021 hasta completar la muestra planteada, es decir 152 pacientes en el grupo que reciban como tratamiento una terapia combinada de metrotexato con rituximab y otros 152 pacientes que reciban como tratamiento una terapia combinada de metrotexato con anti-TNF. Los tratamientos anti-TNF que se considerarán serán: etanercept, infliximab y adalimumab. Se prevé que durante el año 2022 se concluirá la recolección de datos, dada la casuística del nosocomio.

3.2.4 Criterios de selección de la muestra

3.2.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con artritis reumatoide que vayan a recibir una terapia combinada de metrotexato con rituximab o una terapia combinada de metrotexato con anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab).
- Pacientes mayores de edad que serán atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.

3.2.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas historias clínicas no tengan registradas todas las variables de interés.

3.3 Operacionalización de variables

- La variable dependiente del estudio es:

- a) Respuesta al tratamiento (ACR20, ACR50, ACR70)

- La variable independiente del estudio es:

- a) Tratamiento recibido (Tratamiento combinado con metrotexato y rituximab/Tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF)

- Las covariables son:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Comorbilidades

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	MED
Respuesta al tratamiento (ACR20)	Es la escala del American College of Rheumatology (ACR) para evaluar la respuesta del paciente con artritis reumatoide al tratamiento establecido.	Se define como respuesta a una mejora del 20% en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora del 20% en tres de los siguientes cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de capacidad funcional, escala análoga visual del dolor y tasa de sedimentación globular o proteína C reactiva (PCR) ⁽⁶⁰⁾ , en los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento, comparado con el inicio del mismo (Anexo 3).	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0 = 1
Respuesta al tratamiento (ACR50)	Es la escala del American College of Rheumatology (ACR) para evaluar la respuesta del paciente con artritis reumatoide al tratamiento establecido.	Se define como respuesta a una mejora del 50% en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora del 50% en tres de los siguientes cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de capacidad funcional, escala análoga visual del dolor y tasa de sedimentación globular o proteína C reactiva (PCR) ⁽⁶⁰⁾ , en los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento, comparado con el inicio del mismo (Anexo 4).	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0 = 1
Respuesta al tratamiento (ACR70)	Es la escala del American College of Rheumatology (ACR) para evaluar la respuesta del paciente con artritis reumatoide al tratamiento establecido.	Se define como respuesta a una mejora del 70% en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora del 70% en tres de los siguientes cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de capacidad funcional, escala análoga visual del dolor y tasa de sedimentación globular o proteína C reactiva (PCR) ⁽⁶⁰⁾ , en los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento, comparado con el inicio del mismo (Anexo 5).	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0 = 1
Tratamiento combinado de Metotrexato con Rituximab	Se refiere a la toma continua de dos medicamentos juntos para el tratamiento de la artritis reumatoide, el Metotrexato y el Rituximab.	Tratamiento con uso combinado de Metotrexato y Rituximab mencionado en la historia clínica del paciente con artritis reumatoide.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = 1
Tratamiento combinado de Metotrexato con anti-TNF	Se refiere a la toma continua de dos medicamentos juntos para el tratamiento de la artritis reumatoide, el Metotrexato y un anti-TNF.	Tratamiento con uso combinado de Metotrexato y un Anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) mencionado en la historia clínica del paciente con artritis reumatoide.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = 1
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años c

3.4 Técnicas de recolección de datos e instrumentos

La técnica de recolección de datos que se empleará es la documentación, debido a que los datos serán obtenidos de la revisión de registros e historias clínicas de los pacientes. El instrumento de recolección de datos será la ficha de recolección de datos *ad hoc*, cuya función será recopilar información de las fuentes descritas.

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

En la estadística descriptiva, se usarán tablas de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, mientras que para las variables numéricas se emplearán medidas de tendencia central y dispersión, previa evaluación de la normalidad de su distribución.

En la estadística inferencial, se empleará la prueba de Chi-cuadrado para comparar las proporciones de las variables categóricas con su respectivo desenlace. En el caso de las variables numéricas, se utilizará la prueba T de student o U de Mann-Whitney, según corresponda, para la comparación de las variables numéricas en relación con el desenlace. El nivel de significancia se considerará del 5%.

Para el análisis multivariado, se realizará una regresión de Poisson con varianzas robustas para establecer los riesgos relativos crudos (RR) y ajustados (RRa). El intervalo de confianza de la variable independiente con el desenlace será del 95%, con un nivel de significancia del 5%.

3.6 Aspectos éticos

La presente investigación obtendrá el permiso del comité de investigación y la Oficina de Capacitación, Investigación y docencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Además, se buscará la conformidad y aceptación del Instituto de Investigación de Ciencias biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma.

En adición, se mantendrá el principio de confidencialidad de datos personales de cada paciente. No se requerirá la firma del consentimiento informado, dado que la

investigación solo se empleará fuentes secundarias y no realizará ninguna intervención específica para el estudio, sino que se valdrá de la atención regular que el paciente normalmente recibe.

**CAPÍTULO IV:
RECURSOS Y CRONOGRAMA**

4.1 Recursos

RECURSOS HUMANOS
Docente investigador
Alumno investigador
Reumatólogo proficiente en el área de investigación
Profesional en estadística
MATERIALES
Laptop
USB 32 GB
Software para la recolección y análisis de datos
Hojas de recolección de datos
Lapicero
Servicio de conectividad (Internet)

4.2 Cronograma

ACTIVIDADES	2021			
	Ago	Sep	Oct	Nov
Elaboración de Proyecto	X			
Revisión y aprobación del Proyecto	X			
Ejecución de Proyecto		X	X	X
Análisis de datos				X
Elaboración del informe final				X

4.3 Presupuesto

RESUPUESTO				
Material	Unidad de medida	Cantidad	Costo unitario S/.	Costo total S/
Hojas Bond A4 - 80 g x m2	Millar	2.5	30	75
Lapiceros	Unidad	20	1.5	30
USB 32 GB	Unidad	1	50	50
Software para análisis de datos	Unidad	1	200	200
SUBTOTAL				355
Fotocopias	Unidad	1500	0.2	300
Internet	Horas	350	2	700
Servicio de luz	Horas	350	0.20	100
SUBTOTAL				1 100
Asesoría	Unidad	1	2500	2500
Servicio de análisis de datos	Análisis	1	1500	1500
Revisión final con reumatólogo proficiente en el área de investigación	Unidad	1	500	500
SUBTOTAL				4 500
TOTAL				S/. 5 955

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011;6:20–4. doi:10.1016/j.reuma.2010.11.010
2. Noa Puig M, Más Ferreiro R, Mendoza Castaño S, Valle Clara M. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Revista Cubana de Farmacia.* 2011;45(2):297–308.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863–77. doi:10.1007/s00296-020-04731-0
4. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Revista Peruana de Reumatología.* 2009;15(1):40–6.
5. Vega-Hinojosa O, Cardiel MH, Ochoa-Miranda P. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. Estadio I. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):278–84. doi:10.1016/j.reuma.2017.01.011
6. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, Magner R, Saunders KC, John A, et al. Effectiveness of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA Registry. *The Journal of Rheumatology.* 2015;42(7):1090–8. doi:10.3899/jrheum.141043
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400–11. doi:10.1002/art.20217
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9. doi:10.1056/NEJM199901283400401
9. Vollenhoven RF van. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007;66(7):849–51. doi:10.1136/ard.2007.069872

10. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793–806. doi:10.1002/art.22025
11. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(2):216–21. doi:10.1136/ard.2007.085787
12. Greenberg JD, Kishimoto M, Strand V, Cohen SB, Oleginski TP, Harrington T, et al. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med.* 2008;121(6):532–8. doi:10.1016/j.amjmed.2008.02.018
13. Wolfe F, Michaud K. Towards an epidemiology of rheumatoid arthritis outcome with respect to treatment: randomized controlled trials overestimate treatment response and effectiveness. *Rheumatology.* 2005;44(suppl_4):iv18–22. doi:10.1093/rheumatology/kei056
14. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(9):1575–80. doi:10.1136/ard.2010.148759
15. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012;71(3):374–7. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200003
16. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care.* 2014;20(7 Suppl):S128-35.
17. Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, Sato M, Krupa D, Henry N, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Modern Rheumatology.* 2018;28(5):789–99. doi:10.1080/14397595.2017.1416940
18. Nagayoshi BA, Lourenção LG, Kobayase YNS, Paula PM da S, Miyazaki MC de OS. Rheumatoid arthritis: profile of patients and burden of caregivers. *Rev bras geriatr gerontol.* 2018;21:44–52. doi:10.1590/1981-22562018021.170103

19. Seixas D, Farinha F, Pacheco da Fonte M, Laranjeira M, Rua M. Pain and wrist joint in rheumatoid arthritis: The impact on functional capacity. *Revista de Enfermagem Referência*. 2022;6(1):e21074. doi:<https://doi.org/10.12707/RV21074>
20. Hsieh P-H, Wu O, Geue C, McIntosh E, McInnes IB, Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):771–7. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216243
21. Nemtsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2019 [citado el 4 de agosto de 2022];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00570>
22. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67. doi:10.1136/bmj.l67
23. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):190–5. doi:10.3109/03009742.2012.729607
24. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. Estudio VARIAR: VALoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide Refractarios a un primer antagonista del factor de necrosis tumoral alfa. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319–22. doi:10.1016/j.reuma.2015.11.019
25. Zehraoui N, Benaziez.Boutaleb R, Hafirassou H, Mechid F, Bahaz N, Makhloufi-Dahou C. Ab0237 Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab and Anti-Tnf Inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):1144–1144. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.3854
26. Lobbes H, Dervout C, Toussirost E, Felten R, Sibia J, Wendling D, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis-associated large granular lymphocytic leukemia, a retrospective case series. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(5):1109–13. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.05.020
27. Vial G, De Pouilly A, Scoupe L, Pereira B, Daien C, Lukas C, et al. Factors influencing the choice of biologic therapy following Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study using propensity score. *Joint Bone Spine*. 2020;87(1):43–8. doi:10.1016/j.jbspin.2019.07.008

28. Wang K-C, Liao H-T, Chen W-S, Lai C-C, Chou C-T, Chen M-H, et al. Real-world effectiveness and safety of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis: A single-center experience in Taiwan. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2019;22(5):860–8. doi:10.1111/1756-185X.13511
29. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellesse F, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10271):305–17. doi:10.1016/S0140-6736(20)32341-2
30. Abdellaoui S, Lefkir S. Ab0127 Combination Therapy with Methotrexate and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):1092–1092. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.2453
31. Smolen JS, Cohen SB, Tony H-P, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(9):1598–602. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211281
32. Becerra Rojas F, Benites Chacaltana C, Aiello E, Zingoni C, Bergman G, Drost P, et al. Costo efectividad de Abatacept en comparación con otras terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han fallado al tratamiento con metotrexato en EsSalud para el año 2010. *Acta Médica Peruana*. 2011;28(4):200–10.
33. Spelucín Tantaleán C. Efectividad del Rituximab asociado a metotrexato frente a la monoterapia con Rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide. Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado el 3 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6352>
34. Rheumatoid Arthritis (RA): Causes, Symptoms & Treatment FAQs [Internet]. Cleveland Clinic. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4924-rheumatoid-arthritis>
35. Rheumatoid arthritis [Internet]. nhs.uk. 2018 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/rheumatoid-arthritis/>
36. Lozano JA. Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Offarm*. 2001;20(8):94–101.
37. Artritis reumatoide - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en:

<https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-reumatoide-ar>

38. Artritis reumatoide (AR) | Artritis | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. 2020 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid-arthritis.html>
39. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6:33–7. doi:10.1016/j.reuma.2011.01.002
40. Rheumatoid arthritis - Treatment [Internet]. nhs.uk. 2017 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/rheumatoid-arthritis/treatment/>
41. Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* 2012;8(1):42–5. doi:10.1016/j.reuma.2011.01.010
42. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–23. doi:10.1002/art.41752
43. Tabla 1-6. Fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) utilizados en la AR - Empendium [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/B34.16.1-6>.
44. METOTREXATO EN VADEMECUM [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm>
45. Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. doi:10.1002/14651858.CD000957.pub2
46. Rituximab para la artritis reumatoide [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. doi:10.1002/14651858.CD007356.pub2
47. Martín Mola E, Hernández B, García-Arias M, Álvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):30–44. doi:10.1016/j.reuma.2010.11.002
48. Metotrexato solo o en combinación con otros fármacos para la artritis reumatoide [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. doi:10.1002/14651858.CD010227.pub2
49. Camargo Barrios CB, Rivas Ibargüen JE, Quintana-López G. Terapia biológica en la artritis reumatoide temprana: eficacia en la remisión de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol.* 2017;24(3):164–76. doi:10.1016/j.rcreu.2017.04.001

50. RITUXIMAB EN VADEMECUM [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r021.htm>
51. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2015;2(2):99–111. doi:10.1007/s40744-015-0016-9
52. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics.* 2015;9:35–43. doi:10.2147/BTT.S53361
53. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(1):99–105.
54. Perdriger A. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics.* 2009;3:183–91.
55. Definition of rheumatoid arthritis - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/rheumatoid-arthritis>
56. Hannoodee M, Mittal M. Methotrexate [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>
57. TNF Inhibitors [Internet]. [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/TNF-Inhibitors>
58. Definición de rituximab - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/rituximab>
59. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629–35. doi:10.1136/ard.2009.119933
60. ACR20/50/70 - Criterio 20/50/70 del Colegio Americano de Reumatología - ePROVIDE™ [Internet]. [citado el 5 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/american-college-of-rheumatology-20-50-70-criteria>

61. Team SC. ACR Response Criteria in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.quanticate.com/blog/acr-response-criteria>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>Problema general</p> <p>¿Es el tratamiento combinado con metrotexato y rituximab no inferior que el tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar si el tratamiento combinado con metrotexato y rituximab es no inferior que el tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>El tratamiento combinado con metrotexato y rituximab no es inferior que el tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.</p>	<p>- La variable dependiente del estudio es:</p> <p>Respuesta al tratamiento (ACR20, ACR50, ACR70) (Sí/No, si hubo mejoría a los 3 y 6 meses del tratamiento)</p> <p>- La variable independiente del estudio es:</p> <p>Tratamiento recibido (Tratamiento combinado con metrotexato y rituximab /Tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF)</p> <p>- Las covariables son:</p>	<p>Tipo de investigación</p> <p>Análítico</p> <p>Diseño de investigación</p> <p>Estudio observacional analítico de cohortes prospectivas.</p> <p>Población</p> <p>La población estará conformada por los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años del 2021 al 2022.</p> <p>Técnicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentación <p>Instrumentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ficha de recolección de datos
<p>Problemas específicos</p> <p>¿Cuál es la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y rituximab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022?</p>	<p>Objetivos específicos.</p> <p>OE1: Establecer la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y rituximab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>La efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y rituximab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 es alta.</p>		
<p>¿Cuál es la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022?</p>	<p>OE2: Establecer la efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.</p>	<p>La efectividad del tratamiento combinado con metrotexato y anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 es baja.</p>		

<p>¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022?</p>	<p>OE3: Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022.</p>	<p>La población de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2021-2022 se caracteriza por ser predominantemente de sexo femenino, y con una edad mayor o igual a 40 años.</p>	<p>Edad Sexo Comorbilidades</p>
--	---	---	---

2. Instrumento de recolección de datos

ID:	N° Cama:	Servicio:	Edad:	Sexo:
Fecha de diagnóstico de la enfermedad: ____/____/____ Fechas de inicio de tratamiento: ____/____/____		Fecha de evaluación del ACR20: ____/____/____ Fecha de evaluación del ACR50: ____/____/____ Fecha de evaluación del ACR70: ____/____/____	Comorbilidades: Sí () No () Cuáles: <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____	
¿Cuál es el tratamiento que ha recibido el paciente?: <input type="radio"/> Metotrexato (completar dosis: ____) + Rituximab (completar dosis: ____) <input type="radio"/> Metotrexato (completar dosis: ____) + Etanercept (completar dosis: ____) <input type="radio"/> Metotrexato (completar dosis: ____) + Infiximab (completar dosis: ____) <input type="radio"/> Metotrexato (completar dosis: ____) + Adalimumab (completar dosis: ____)		¿A los 3 meses hubo mejora del ACR20? Sí () No () ¿A los 3 meses hubo mejora del ACR50? Sí () No () ¿A los 3 meses hubo mejora del ACR70? Sí () No () ¿A los 6 meses hubo mejora del ACR20? Sí () No () ¿A los 6 meses hubo mejora del ACR50? Sí () No () ¿A los 6 meses hubo mejora del ACR70? Sí () No ()		

3. Criterios de mejoría ACR20⁽⁶¹⁾

Al menos un 20% de mejora en el número de articulaciones sensibles e inflamadas
Y
Un 20% de mejora en al menos tres de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del paciente
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del médico
<ul style="list-style-type: none">• Cuestionario funcional (Cuestionario de evaluación de la salud)
<ul style="list-style-type: none">• Puntuación del dolor
<ul style="list-style-type: none">• Tasa de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva

4. Criterios de mejoría ACR50⁽⁶¹⁾

Al menos un 50% de mejora en el número de articulaciones sensibles e inflamadas
Y
Un 50% de mejora en al menos tres de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del paciente
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del médico
<ul style="list-style-type: none">• Cuestionario funcional (Cuestionario de evaluación de la salud)
<ul style="list-style-type: none">• Puntuación del dolor
<ul style="list-style-type: none">• Tasa de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva

5. Criterios de mejoría ACR70⁽⁶¹⁾

Al menos un 70% de mejora en el número de articulaciones sensibles e inflamadas
Y
Un 70% de mejora en al menos tres de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del paciente
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación global del médico
<ul style="list-style-type: none">• Cuestionario funcional (Cuestionario de evaluación de la salud)
<ul style="list-style-type: none">• Puntuación del dolor
<ul style="list-style-type: none">• Tasa de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva

6. Solicitud de permiso institucional

**SOLICITA: APROBACIÓN Y AUTORIZACIÓN
PARA REALIZACION DE PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN EN EL HERM.**

**SEÑOR GENERAL. DIRECTOR DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS**

S.G.

Yo **OMAR GUILLERMO SALDAÑA SANDOVAL**,
identificado con el DNI 45846150 domiciliado en Jr Almirante Guisse 1800 -Lince,
con teléfono celular N° 976433960; Autor Corresponsal y Alumno de la
Universidad Ricardo Palma, ante Ud., con el debido respeto nos presentamos y
exponemos:

Que, es nuestro deseo realizar un proyecto de investigación, sobre el tema
**“TRATAMIENTO COMBINADO CON METROTEXATO Y RITUXIMAB FRENTE
AL TRATAMIENTO COMBINADO CON METROTEXATO Y ANTI-TNF EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO 2021-2022”**, y a la fecha
contamos con el Proyecto de la Investigación.

En tal sentido solicitamos la aprobación y autorización para la ejecución del
proyecto de investigación en referencia, para lo cual nos comprometemos a

cumplir con las buenas prácticas de la investigación, guardar la reserva y/o confidencialidad de la información, seguir las recomendaciones de los comités revisores y, respetar el cronograma de supervisión de la ejecución según corresponda.

POR LO EXPUESTO: Señor General SPNP. Solicito a Ud., acceder a mi petición por ser de justicia

Jesús María, 11 de agosto del 2022

.....
OMAR GUILLERMO SALDAÑA SANDOVAL
DNI: 45846150

7. Solicitud de evaluación por comité de ética URP

CARTA DE SOLICITUD

ASUNTO:

- SOLICITUD DE EVALUACION AL COMITÉ DE ÉTICA DE LA
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

Me es grato dirigirme a usted Doctora Sonia Indacochea Cáceda, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma, para poder solicitar la evaluación de mi proyecto de tesis de especialidad con el cual optaré el título de médico especialista en Reumatología.

El título del nombre del proyecto de investigación en cuestión es: **“TRATAMIENTO COMBINADO CON METROTEXATO Y RITUXIMAB FRENTE AL TRATAMIENTO COMBINADO CON METROTEXATO Y ANTI-TNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO 2021-2022”**.

Expresándole mis respetos y consideración me despido de usted, no sin antes agradecerle por la atención que dispense a la presente.

Atentamente: **OMAR GUILLERMO SALDAÑA SANDOVAL**

DNI: **45846150**

Tratamiento combinado con Metrotexato y Rituximab frente al tratamiento combinado con Metrotexato y anti-TNF en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati M

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.msmanuals.com Fuente de Internet	2%
2	docplayer.es Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
4	www.cochranelibrary.com Fuente de Internet	1%
5	repositorio.unican.es Fuente de Internet	1%
6	doku.pub Fuente de Internet	1%
7	www.reumatologiaclinica.org Fuente de Internet	1%
8	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%

9	ns8.servidorlinux.com Fuente de Internet	1 %
10	uaeh.redalyc.org Fuente de Internet	1 %
11	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	1 %
12	core.ac.uk Fuente de Internet	1 %
13	www.elsevier.es Fuente de Internet	1 %
14	centrodeconocimiento.ccb.org.co Fuente de Internet	1 %
15	biblioteca.unirioja.es Fuente de Internet	1 %
16	www.redalyc.org Fuente de Internet	1 %
17	eprints.gla.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
18	studylib.es Fuente de Internet	<1 %
19	www.scoop.it Fuente de Internet	<1 %
20	ddrare.nibiohn.go.jp	

	Fuente de Internet	<1 %
21	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
22	ddd.uab.cat Fuente de Internet	<1 %
23	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
24	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
25	reumatologiaclinica.org Fuente de Internet	<1 %
26	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	<1 %
27	Acosta Colman, María Isabel, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. "Biomarcadores de respuesta a la terapia anti-TNF[alfa] en pacientes con artritis reumatoide /", Bellaterra : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2013 Fuente de Internet	<1 %
28	onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	<1 %
29	repositorio.unal.edu.co Fuente de Internet	<1 %

30	svreumatologia.com Fuente de Internet	<1 %
31	Submitted to unjbg Trabajo del estudiante	<1 %
32	www.dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
33	www.wjgnet.com Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

Tratamiento combinado con Metrotexato y Rituximab frente al tratamiento combinado con Metrotexato y anti-TNF en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati M

INFORME DE GRADEMARK

NOTA FINAL

/0

COMENTARIOS GENERALES

Instructor

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19

PÁGINA 20

PÁGINA 21

PÁGINA 22

PÁGINA 23

PÁGINA 24

PÁGINA 25

PÁGINA 26

PÁGINA 27

PÁGINA 28

PÁGINA 29

PÁGINA 30

PÁGINA 31

PÁGINA 32

PÁGINA 33

PÁGINA 34

PÁGINA 35

PÁGINA 36

PÁGINA 37

PÁGINA 38

PÁGINA 39

PÁGINA 40

PÁGINA 41

PÁGINA 42

PÁGINA 43

PÁGINA 44

PÁGINA 45

PÁGINA 46

PÁGINA 47

PÁGINA 48



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Omar Guillermo Saldaña Sandoval
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residentado
Título de la entrega: Tratamiento combinado con Metrotexato y Rituximab frente ...
Nombre del archivo: Salda_a_Sandoval.docx
Tamaño del archivo: 307.62K
Total páginas: 48
Total de palabras: 9,833
Total de caracteres: 58,186
Fecha de entrega: 07-nov.-2022 12:00a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1946754666

