



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:

Reumatología

**BIOMARCADORES DEL HEMOGRAMA Y SU
CORRELACIÓN CON ACTIVIDAD
INFLAMATORIA EN ARTRITIS REUMATOIDE**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

Reumatología

P R E S E N T A:

Gilberto de Hoyos Rodríguez

PROFESOR TITULAR

Rolando Espinosa Morales

ASESOR

Carlos Alberto Lozada



Ciudad de México

Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR

COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR

JEFE DE ENSEÑANZA

DR.

JEFE DE INVESTIGACION

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA

ASESOR DE TESIS

Contenido

ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN	5
Objetivo	6
Pacientes y métodos.....	6
Resultados	6
Conclusiones.....	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
HIPÓTESIS	15
METODOLOGÍA.....	16
Tipo de diseño o estudio	16
Población objetivo	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación.....	16
Ubicación espacio-temporal.....	16
Definición de la unidad o sujeto de estudio	17
Procedimiento de la forma de obtención de las unidades de estudio	17
Clinimetría	17
Estudios de Laboratorio.....	17

Factores de confusión.....	17
Definición, operacionalización y escalas de medición de las variables.....	17
Procedimiento de la forma de medición de las variables y de la aplicación de maniobras a las unidades de estudio	20
Tamaño de muestra.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
Estadística descriptiva.....	21
.....	22
Estadística inferencial	24
DISCUSIÓN	26
RECURSOS	26
Recursos Humanos	29
Recursos Físicos y Materiales	29
ÉTICA.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

ABREVIATURAS

ACPA: Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados.

ACG: Arteritis de células gigantes.

ACR: American College of Rheumatolgy

AUC: Área Bajo la Curva (por sus siglas en inglés)

AR: Artritis Reumatoide

DAS 28: Disease Activity Score 28 joints

CDAI: Clinical Disease Activity Index

IC: Intervalo de Confianza

INL: Índice Neutrófilos Linfocitos

IPL: Índice Plaquetas Linfocitos

IML: Índice Monocitos Linfocitos

IRIIS: Índice de Respuesta Inflamatoria Inmune Sistémica

LES: Lupus eritematoso sistémico

PCR: Proteína C Reactiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

SDAI: Simple Disease Activity Index

SE: Error Estándar (por sus siglas en inglés)

FR: Factor Reumatoide

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por inflamación de la sinovial y destrucción articular que sigue un curso usualmente remitente recurrente que progresivamente conduce a discapacidad severa e incremento en la mortalidad. La prevalencia de AR en países occidentales es aproximadamente 0.5 - 1% en la población adulta. Un estudio realizado por Peláez-Ballestas en el 2011 en 5 regiones de México con una muestra de 19,213 individuos, encontró que alrededor del 14% de la población de estudio padecía de alguna enfermedad reumática. Dentro de éstas, la AR tuvo una prevalencia de 1.6% dentro de la población de estudio; lo que colocó a México dentro de los países con alto porcentaje en Artritis Reumatoide.

Esta entidad continúa siendo de etiología incierta, aunque grandes avances se han realizado en el estudio de los mecanismos que la producen. Actualmente se acepta que se trata de una respuesta autoinmune a proteínas modificadas postraduccionalmente, respuesta innata/adaptativa y activación/producción de citocinas proinflamatorias anómalas. Dentro de esta respuesta, la expresión e interacción de actores inmunológicos tales como neutrófilos, linfocitos, monocitos e incluso plaquetas

son centrales en la regulación de la respuesta inflamatoria inmune.

Estudios previos han mostrado que índices neutrófilos a linfocitos y plaquetas a linfocitos, así como el índice de respuesta inflamatoria inmune sistémica, están asociados con la presencia y desenlaces de varias enfermedades con características inflamatorias tales como: cáncer, enfermedad renal crónica, pancreatitis aguda, infarto de miocardio, artritis reumatoide, entre otras. Esto puede ser resultado del hecho de que los índices IPL, INL e IRIIS se asocian con el estado inflamatorio.

La evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad es crucial para el manejo del paciente con AR, incidiendo sobre las decisiones terapéuticas del clínico. Esta evaluación fundamentalmente depende de signos-síntomas, pruebas de laboratorio y reportes generados por los clínicos/pacientes resumidos en cuestionarios e informes validados o no. Las pruebas de laboratorios son mucho más deseables dada la ventaja de una menor variabilidad dependiente del observador. Ejemplo de estas herramientas son la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), los cuales son dos biomarcadores de inflamación bien identificados y ampliamente utilizados para la evaluación de la actividad de la enfermedad en AR, encontrándose

incluso como parte de escalas clinimétricas validadas para tal fin, como: DAS 28 y SDAI; no obstante, su amplia aceptación, tienen sus limitaciones, reflejando sólo parcialmente la actividad de la enfermedad en AR. Por lo tanto, continúa la búsqueda activa de nuevos y mejores biomarcadores para la cuantificación de la actividad en AR.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación de los marcadores hematológicos IPL, INL e IRIIS con la actividad inflamatoria en pacientes de AR y su correlación con las escalas clinimétricas validadas DAS 28, CDAI y SDAI.

Pacientes y métodos

Esta investigación es un estudio transversal. Se evaluaron pacientes registrados en la base de datos de nuestro departamento que asistieron a la consulta externa de reumatología en el periodo de enero de 2017 a Julio de 2019. Este estudio incluyó 98 pacientes, calculándose a todos los índices INL, IPL e IRIIS.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 59 años, con una evolución de AR con mediana de 14 años. La

actividad promedio en nuestra serie fue de 1.95 evaluado mediante: DAS28 PCR, 5.09 por SDAI y 5 de CDAI, Se realizó un análisis de regresión logística dicotomizando a los pacientes para cada escala clinimétricas en remisión y cualquier grado de actividad, se estableció un punto de corte y se consideraron sólo aquellos resultados con AUC > 60% observándose un AUC para el índice IPL con DAS28 0.60 (SE 0.07 [IC 0.45-0.75]), DAS28 VSG AUC 0.61 (SE 0.05 [IC 0.49-0.72]) y para el índice IRIIS DAS 28 PCR AUC 0.61 (SE 0.07 [IC 0.46-0.75])

Conclusiones

El presente estudio mostró que los índices IPL e IRIIS poseen correlación con el índice DAS 28 PCR VSG, potencialmente siendo herramientas para la evaluación de la actividad inflamatoria en AR.

ANTECEDENTES

La AR es un trastorno sistémico e inflamatorio crónico autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. La artritis es típicamente simétrica, y si no se controla conduce a la destrucción de las articulaciones debido a la erosión del cartílago y el hueso, causando deformidades en las articulaciones. La enfermedad generalmente progresa desde la periferia hasta las articulaciones más proximales y da como resultado una discapacidad locomotora significativa dentro de 10 a 20 años en pacientes que no responden completamente al tratamiento.¹

Los síntomas sistémicos también pueden estar presentes en estos pacientes; en hasta un tercio de los pacientes, el inicio agudo de poliartritis se asocia con mialgia prominente, fatiga, fiebre baja, pérdida de peso y depresión. Con menos frecuencia, también pueden estar presentes manifestaciones extraarticulares, como nódulos o epiescleritis.²

La complejidad de la patogénesis de la AR también se refleja en lo heterogéneo de su presentación clínica, como resultado, a pesar de la reciente mejoría en el reconocimiento temprano, el diagnóstico de la artritis reumatoide permanece desafiante y un proceso altamente individualizado.³

Las interacciones entre células sanguíneas circulantes son cruciales en la patofisiología de la inflamación, respuesta inmune, homeostasis y oncogénesis. Estas interacciones son complejas y es a menudo complicado distinguir las células diana, así como los papeles específicos de cada tipo celular en el desarrollo y progresión del proceso mórbido.

Las plaquetas son ricas en agentes proinflamatorios y son capaces de liberar moléculas altamente activas, mismas que se encuentran involucradas en el desarrollo y perpetuación de diversas enfermedades reumáticas, las cuales frecuentemente cuentan con manifestaciones como artritis, y pueden complicarse por patología cardiovascular, metabólica, infecciosa, linfoproliferativa por nombrar algunas. Las fluctuaciones en el conteo plaquetario en las enfermedades reumáticas reflejan trombopoyesis inflamatoria inespecífica, con liberación abundante de células reactivas de la medula ósea hacia el torrente sanguíneo, como resultado de su migración hacia los sitios inflamatorios además del consumo excesivo en algunos casos o destrucción inmunomediada. El recuento plaquetario se correlaciona con el volumen plaquetario, también con reactividad sugiriendo actividad de enfermedad autoinmune, respuesta a terapias anti inflamatorias y la presencia de diversas comorbilidades.

En el contexto general de enfermedades autoinmunes podemos comentar sobre el comportamiento anormal de las plaquetas que: en LES estas suelen encontrarse con una mayor tendencia hacia la trombocitopenia asociada a mecanismo específicos de la enfermedad que conducen a generación de autoanticuerpos contra las mismas y consumo por hiperesplenismo; en ACG la cuenta plaquetaria es valiosa, la trombocitosis predice el diagnóstico incluso en ausencia de la afectación característica de la arteria temporal. En la enfermedad de Kawasaki el recuento plaquetario puede predecir desenlaces en distintos estadios de la enfermedad, también se ha sugerido junto con otros marcadores como INL, y niveles de inmunoglobulina pueda ser predictor de respuesta a tratamiento. La purpura de Henoch Schönlein también se ha descrito que el incremento en el número de plaquetas se correlaciona a afectación renal.

Las plaquetas pueden interactuar con eritrocitos, neutrófilos y linfocitos en el lumen de los vasos en sitios de daño. Han emergido recientemente como facilitadores en la comunicación cruzada celular en AR. Activadas probablemente tras el estrés oxidativo y la respuesta proinflamatoria, la señalización inmune estimula la regulación positiva de receptores en las plaquetas.

Las plaquetas son liberadoras de agonistas inflamatorios en AR, tales como IL-1^a e IL-1B, PDGF y TGFB, CXC Ligandos 4 y 7, PAF, TXA2. IL-a está a su vez incrementado en plasma y más aún en líquido y tejido sinovial en AR, esta citocina es capaz de promover la trombopoyesis mediante la fragmentación de megacariocitos. Este reclutamiento de plaquetas acelera la interacción celular en sitios como el subendotelio, incrementado vascularidad en la sinovial. La sinovial y cartílago contienen principalmente colágeno tipo I, II y III cuyos restos de degradación son prominentes agonistas plaquetarios. El fibrinógeno que se incrementa durante la inflamación también funciona como un ligando de adhesión plaquetario, la homocitulinación y oxidación de estas proteínas nativas las transforma en autoantígenos blancos en AR, dichas modificaciones también pueden potencialmente alterar la función de ligando de los receptores ligando de las plaquetas y otras células.

Entre los diversos parámetros serológicos disponibles, la positividad de autoanticuerpos, (Factor Reumatoide, anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados) y la proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular como marcadores del estado de respuesta inflamatoria continúan siendo de cardinal importancia para el diagnóstico seguimiento de la enfermedad.⁴

Los criterios más recientes de ACR/EULAR 2010 para clasificación (que incluyen reactantes de fase aguda y positividad FR/ACPA) muestran buena sensibilidad (0.59-0.95) y baja a moderada especificidad (0.34-0.96) para el diagnóstico de AR.⁵

Por lo tanto, existe aún la necesidad actual de desarrollo de biomarcadores que puedan facilitar el diagnóstico temprano y preciso de AR.⁶

Recientemente, varios reportes han sugerido la potencial utilidad del índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos, como marcadores diagnósticos en AR y otras manifestaciones reumáticas.⁷⁻¹⁸

Un par de meta análisis reportaron una asociación significativa entre INL y IPL con AR; no obstante, el número de estudios analizados continúa siendo relativamente bajo, con poblaciones concentradas en Asia, y países mediterráneos, sin información proveniente de Latinoamérica.^{6, 19}

La inflamación es un determinante clave y un mecanismo primario subyacente en la AR y otras enfermedades inflamatorias. Estas alteraciones se asocian a modificaciones en las células sanguíneas circulantes tanto en su composición como en cantidad. De hecho, la anemia normocítica, trombocitosis, neutrofilia y linfopenia entre

otras, usualmente acompañan muchas condiciones inflamatorias.^{20, 21} Por lo tanto las características de los componentes de la sangre circulante pueden ser utilizadas para la valoración de la actividad inflamatoria

Una cuenta de neutrófilos incrementados y linfocitos bajos son predictores independientes de mortalidad en estudios longitudinales.²²⁻²³

Los neutrófilos son activados en pacientes con AR activa y tiene el potencial de agravar la enfermedad al liberar, proteasas, prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno, trampas extracelulares de neutrófilos entre otros compuestos hacia el espacio sinovial, consecuentemente activando otras células vía la secreción de BLYS, TNF- α , IL-17 entre muchos otros mediadores inflamatorios.²⁴⁻²⁷

La relación de neutrófilos linfocitos es la proporción de la cuenta absoluta de neutrófilos y linfocitos, que es el resultado de la cuenta rutinaria de sangre completa en laboratorio. Es ahora ampliamente aceptado que el INL e IPL son una herramienta útil como marcador de actividad inflamatoria. No obstante, la relación que existe entre estos marcadores con actividad de la enfermedad, predicción de respuesta a tratamiento, su modificación con el mismo y respecto a otras variables de discapacidad, funcionalidad, calidad de vida continúa siendo incierta

dada la escasez de estudios al respecto, heregeneidad de los mismos y poblaciones limitadas estudiadas en cuanto a estos marcadores.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de biomarcadores objetivos serológicos en la práctica clínica son herramientas deseables para la determinación de actividad de la enfermedad de forma objetiva y repetible.

Estos constituyen actualmente medidas de desenlace y guías para la toma de decisiones clínicas, así como para la obtención de resultados comparable y la consecución de objetivos terapéuticos medibles.

Los biomarcadores actualmente disponibles y mayormente difundidos en la práctica clínica (PCR, VSG) tienen limitaciones, otros marcadores novedosos propuestos poseen disponibilidad variable y en la actualidad con poca aplicabilidad, sin mencionar ser costosos y necesitar en ocasiones equipos con los que no todos los centros pueden contar.

Los índices del hemograma como neutrófilos linfocitos, monocitos linfocitos, plaquetas linfocitos, índice de respuesta inflamatoria inmune sistémica, entre otros son calculables con base en los laboratorios elementales actualmente disponibles en el arsenal de paraclínicos de los centros con la infraestructura más básica, siendo obtenidos rutinariamente en la mayoría de los pacientes

en seguimiento durante sus consultas generales, y en particular en la consulta de reumatología para el monitoreo de efectos tóxicos de medicamentos usados para el tratamiento y seguimiento de complicaciones usualmente asociadas o no a la evolución de la artritis reumatoide; por lo tanto, serían útiles como marcadores de actividad de la enfermedad a un bajo coste y potencialmente derivando mayor información de estas determinaciones.

Dicho lo anterior resultaría valioso la determinación de asociación entre los resultados de los índices obtenidos del hemograma convencional con la actividad inflamatoria de la enfermedad y determinar su aplicabilidad a evaluaciones clinimétricas, de tratamiento y pronósticas.

Surgen las preguntas ¿Existe relación entre los índices del hemograma como INL/IPL/IRIIS con actividad clínica de la enfermedad y escalas de puntuación validadas para tal fin como DAS-28, SDAI, CDAI? ¿Sufrirán modificaciones estos índices al ser expuestas a tratamiento convencionales para AR? ¿Serán estas medidas útiles para guiar decisiones terapéuticas y tomarlas como consideraciones pronósticas para tratamiento/pronóstico?

Dada la insatisfactoria respuesta a estas preguntas en la literatura actual, más aún la limitada o nula información a

este respecto en poblaciones latinoamericanas y México encontramos un nicho de investigación por resolver.

JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad prevalente en nuestra población acercándose porcentualmente al 1.6% del total de habitantes, siendo la más frecuente de las artritis autoinmunes en reumatología y el mundo.

Las manifestaciones de esta enfermedad suelen encontrarse en población en edad reproductiva y económicamente activas. Teniendo un impacto en la salud integral de los pacientes que los aqueja, con relevancia en su capacidad laboral, de integración, convivencia y otros aspectos que sobrepasan el ámbito hospitalario y médico.

La detección oportuna de cambios en la actividad de la enfermedad, y el tratamiento consecuente son un paradigma central para la mejoría en el pronóstico y medidas de desenlace de estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la correlación existente entre las escalas clinimétricas de actividad de enfermedad de AR con los índices en el hemograma como son INL, PLN, IRIIS

Objetivos Específicos

- Identificar las características demográficas de los pacientes con AR del INR.
- Estimar la actividad de la enfermedad en todos los pacientes con AR del INR mediante DAS 28, CDAI, SDAI
- Comparar la estimación de actividad de la enfermedad obtenidas mediante las escalas de puntuación validadas actualmente con respecto de índices: neutrófilos linfocitos, plaquetas linfocitos, monocitos linfocitos, volumen plaquetario, e índice de respuesta inflamatoria inmune sistémica
- Establecer puntos de corte de los índices propuestos en nuestra población.
- Evaluar el rendimiento de estos índices para clasificar la actividad
- Analizar las diferencias en la actividad medida por las escalas DAS 28, CDAI, SDAI con respecto a los tratamientos farmacológicos empleados en los pacientes y los resultados obtenidos por índices

neutrófilos/plaquetas linfocitos, respuesta
inflamatoria sistémica volumen plaquetario medio

HIPÓTESIS

La estimación de los scores de actividad de enfermedad tradicionales se correlaciona los resultados obtenidos de los índices neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos, índice de respuesta inflamatoria inmunes sistémica y otras determinantes como volumen plaquetario medio

INL, IPL, IRIIS, son herramientas útiles para la estimación de actividad de la enfermedad en AR y se vincula a respuesta al tratamiento.

METODOLOGÍA

Tipo de diseño o estudio

Diseño: Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo.

Tipo de estudio: Evaluación de prueba diagnóstica

Población objetivo

Pacientes adultos con el diagnóstico de AR atendidos en la consulta externa de reumatología en el INR.

Criterios de inclusión

- Pacientes del INR clasificados con AR según los criterios ACR/EULAR 2010.
- Ambos géneros.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que cuenten con evaluación de los índices CDAI SDAI DAS 28 o sea posible su cálculo mediante los datos recabados del expediente y los laboratorios pertinentes.

Criterios de exclusión

- Paciente con enfermedades hematológicas diferentes de anemia leve a moderada

- Pacientes con enfermedades concomitantes inflamatorias o infecciosas, tales como, pero no limitadas a: espondilitis anquilosante, lupus u otras artritis autoinmunes, enfermedad intestinal ulcerativa crónica, hepáticas, renales crónicas, diabetes mellitus, cardiovasculares o cánceres.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no tengan información completa tanto clínica como por estudios de gabinete.

Ubicación espacio-temporal

Este protocolo se llevará a cabo en el INR, con la cohorte de AR del servicio de Reumatología, recabando la información contenida en expediente de los pacientes censados entre el periodo 2017-2019

6.4 Definición operacional de la entidad nosológica y/o variable principal

Actividad de la enfermedad: Reporte en expediente de los puntajes de actividad de las escalas DAS 28, CDAI, SDAI obtenidos durante la evaluación clínica de la consulta médica de rutina.

Índice neutrófilos linfocitos, plaquetas linfocitos. Determinación obtenida en los laboratorios de rutina

para la evaluación clínica en la consulta. Siendo estos el cociente del número absoluto de neutrófilos/plaquetas por mm³ entre el número absoluto de linfocitos en mm³ de cada muestra dada. Índice de respuesta inflamatoria inmunes sistémica el resultado del cociente obtenido de la multiplicación en número absoluto de neutrófilos por plaquetas divididos entre el número de linfocitos. totales

Definición de la unidad o sujeto de estudio

Paciente con AR, evaluados mediante clínica y de quienes se hayan obtenido laboratorios pertinentes

Procedimiento de la forma de obtención de las unidades de estudio

Clinimetría

Datos Epidemiológicos de pacientes incluidos

Escalas de actividad (DAS28, CDAI, SDAI)

Estudios de Laboratorio

- Resultados de muestras sanguíneas programadas previas a la consulta de seguimiento para consulta externa.

Factores de confusión

Paciente con desconocimiento de comorbilidades o diagnósticos de manifestaciones clínicas-subclínicas.

Definición, operacionalización y escalas de medición de las variables

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Valores o categorías	Esca me
Edad	Tiempo de vida de una persona	Años	>18	Razó
Sexo	Características anatómicas que diferencian al hombre de la mujer	Categorico	Hombre Mujer	Nom
Tiempo de evolución de AR	Intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AR	Años	>0.1	Razó
DAS28	Escala de evaluación de actividad de AR	Puntaje	>0	Razó
SDAI	Escala de evaluación de actividad de AR	Puntaje	>0	Razó
CDAI	Escala de evaluación de actividad de AR	Puntaje	>1	Razó
No de articulaciones dolorosas	Conteo de articulaciones dolorosas	Número	0-28'	Razó
No de articulaciones inflamadas	Conteo de articulaciones inflamadas	Número	0-28'	Razó

Valoración global del médico	Evaluación subjetiva del de actividad de la enfermedad referida por el médico	Número	0-10	Dosis de HQC Ordinal	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	>200	Razón
Valoración global del paciente	Evaluación subjetiva del de actividad de la enfermedad referida por el paciente	Número	0-11	Tiempo de uso de HQC Razón	Intervalo de tiempo en el cual se ha administrado HQC	meses	>1	Razón
Uso de metotrexate	Consumo de metotrexate por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Uso de cloroquina Dosis de HQC	Consumo de QC por indicación médica para tratamiento de AR Cantidad de mg indicados para consumo diario	Categorico	SI/NO	Nominal Razón
Dosis de MTX	Cantidad de mg indicados para consumo semanal	mg	>7.5	Razón	Consumo de esteroide por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Nominal
Uso de SSZ	Consumo de SSZ por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Uso de esteroide Nominal				
Dosis de SSZ	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	>500	Dosis de esteroide Razón	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	2.5 - 60	Razón
Uso de LFM	Consumo de LFM por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Tiempo de uso de esteroide Nominal	Intervalo de tiempo en el cual se ha administrado esteroide	meses	>1	Razón
Dosis de LFM	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	>10	Uso de AINE Razón	Consumo de AINE por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Nominal
Uso de HQC	Consumo de HQC por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Dosis de AINE Nominal	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	>10	Razón
				Tiempo de uso de AINE	Intervalo de tiempo en el cual se ha administrado AINE	meses	>1	Razón

				Dislipemia	Antecedente de diagnóstico de dislipemia	Categorico	SI/NO	Nom
Uso de paracetamol	Consumo de paracetamol por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Nominal	Antecedente de diagnóstico de hepatopatía	Categorico	SI/NO	Nom
Dosis de paracetamol	Cantidad de mg indicados para consumo diario	mg	>250	Hepatopatía				
				Razón	Reporte de velocidad de sedimentación globular	mm/h	>15	Razó
				VSG				
Tiempo de uso de paracetamol	Intervalo de tiempo en el cual se ha administrado paracetamol	meses	>1	PCR	Reporte de proteína C reactiva	mg/L	>1	Razó
				Razón				
				Hemoglobina	Reporte de laboratorio expresado en g/dl	g/dl	>7	Razó
Uso de Anti TNF	Consumo de Anti TNF por indicación médica para tratamiento de AR	Categorico	SI/NO	Nominal	Reporte de laboratorio expresado en %	%	>20	Razó
				HT				
Dosis de Anti TNF	Cantidad de mg indicados para consumo semanal	mg	>25	Razón	Reporte de laboratorio expresado en fL	fL	>50	Razó
				VCM				
Tiempo de uso de Anti TNF	Intervalo de tiempo en el cual se ha administrado Anti TNF	meses	>1	Razón	Reporte de laboratorio expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>3.0	Razó
				Leucocitos				
Manifestaciones extra-articulares	Antecedente de patología ocular, pulmonar, vasculitis	Categorico	SI/NO	Nominal	Reporte de laboratorio de NE expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>1.0	Razó
				Neutrofilos				
Neumopatía	Antecedente de patología pulmonar, renal, etc. atribuidas a AR	Categorico	SI/NO	Nominal	Reporte de laboratorio expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>0.5	Razó
				Linfocitos				
Neuropatías	Antecedente de patología de sistema nervioso periférico	Categorico	SI/NO	Nominal	Reporte de laboratorio expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>0.1	Razó
DM	Antecedente de diagnóstico de DM	Categorico	SI/NO	Nominal				
HAS	Antecedente de diagnóstico de HAS	Categorico	SI/NO	Nominal	Reporte de laboratorio expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>0.1	Razó
				Monocitos				

Eosinofilos	Reporte de laboratorio expresado en miles/ μ L	miles/ μ L	>0.05	Razón
Plaquetas	Reporte de laboratorio expresado en cientos de miles/ μ L	Cientos de miles/ μ L	>50,000	Razón
Volumen plaquetario medio	Reporte de laboratorio expresado en			

Procedimiento de la forma de medición de las variables y de la aplicación de maniobras a las unidades de estudio

1.- Los pacientes serán clasificados en los según los 3 scores de actividad en la última consulta concertada en el servicio y se calcularán los índices neutrófilos linfocitos, plaquetas linfocitos y de respuesta inflamatoria sistémica en cada caso.

3.- Se compararán los resultados y se hará el análisis estadístico.

Tamaño de muestra

Muestreo no probabilístico. Se analizarán todos los pacientes con el diagnóstico de AR que atienden a la consulta de reumatología afiliados al INR.

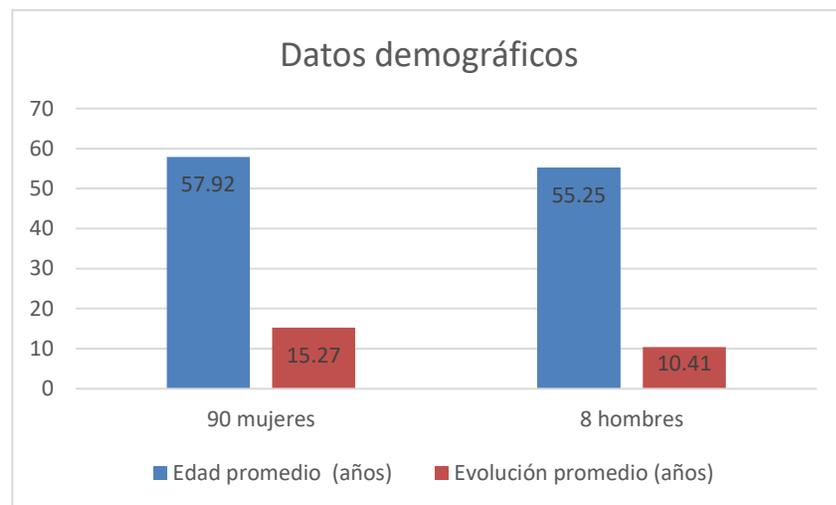
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Se realizó estadística descriptiva analizando la distribución de las diferentes variables continuas mediante el test de Shapiro Wilk; encontrando variables con distribución no normal, por lo cual; utilizamos mediana y rango intercuartil como medida de resumen para dichas variables.

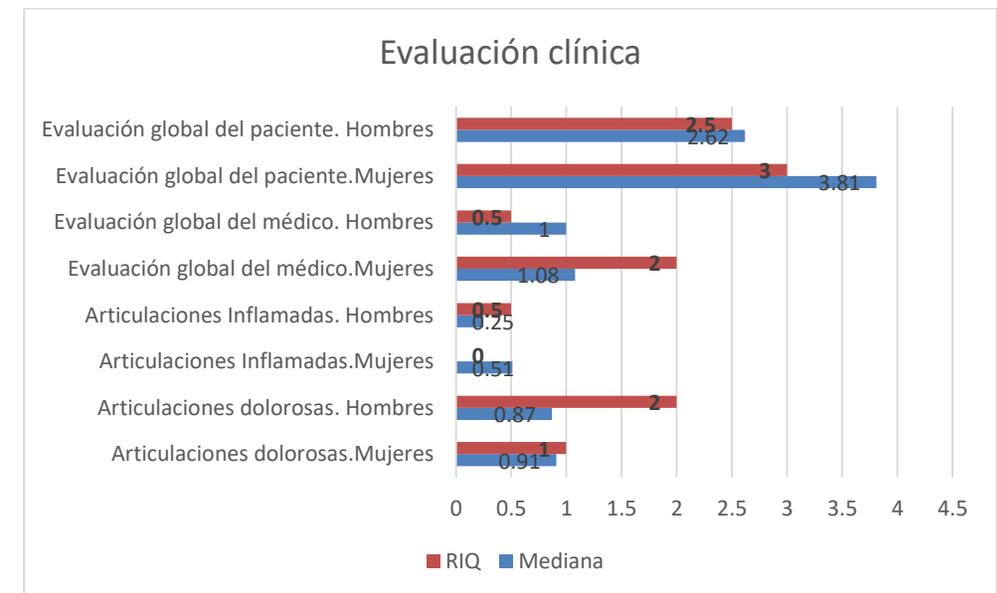
Se realizan gráficos de barras y pastel para representar los resultados descriptivos

Datos demográficos (n=98)		
Sexo	90 mujeres	8 hombres
Edad por sexo (años)	57.92 RIQ 15	55.25 RIQ 31.5
Evolución por sexo (años)	15.27	10.41



Evaluación clínica por sexo

Característica	Mediana	RIQ
Articulaciones dolorosas. Mujeres	0.91	1
Articulaciones dolorosas. Hombres	0.87	2
Articulaciones Inflamadas. Mujeres	0.51	0
Articulaciones Inflamadas. Hombres	0.25	0.5
Evaluación global del médico. Mujeres	1.08	2
Evaluación global del médico. Hombres	1	0.5
Evaluación global del paciente. Mujeres	3.81	3
Evaluación global del paciente. Hombres	2.62	2.5

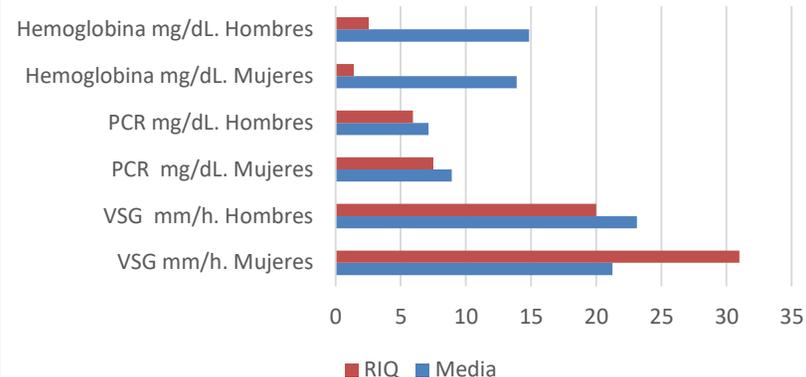
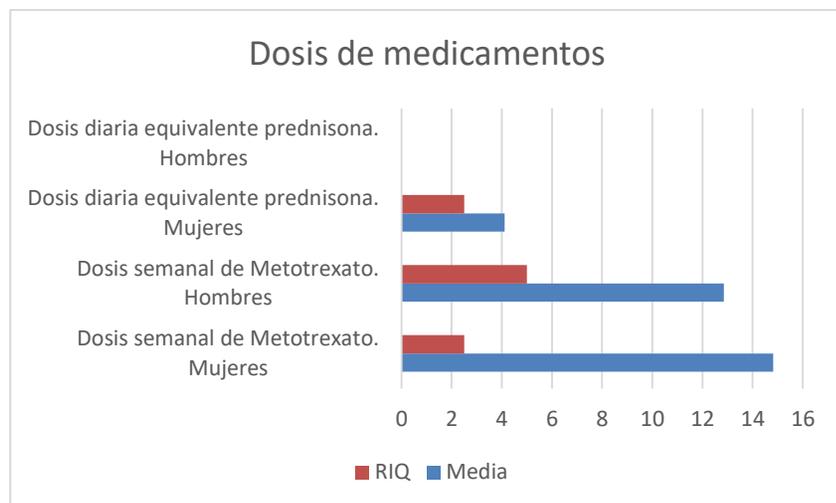


Dosis de medicamentos	Mediana	RIQ
Dosis semanal de Metotrexato. Mujeres	14.82	2.5
Dosis semanal de Metotrexato. Hombres	12.85	5
Dosis diaria equivalente prednisona. Mujeres	4.11	2.5

**Dosis diaria equivalente prednisona.
Hombres**

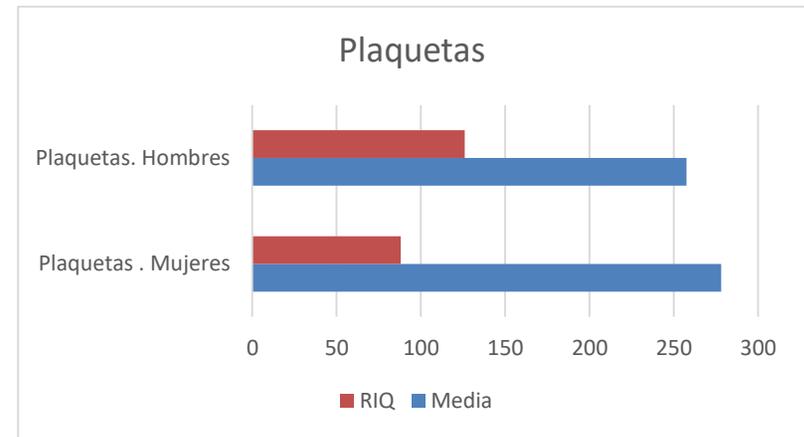
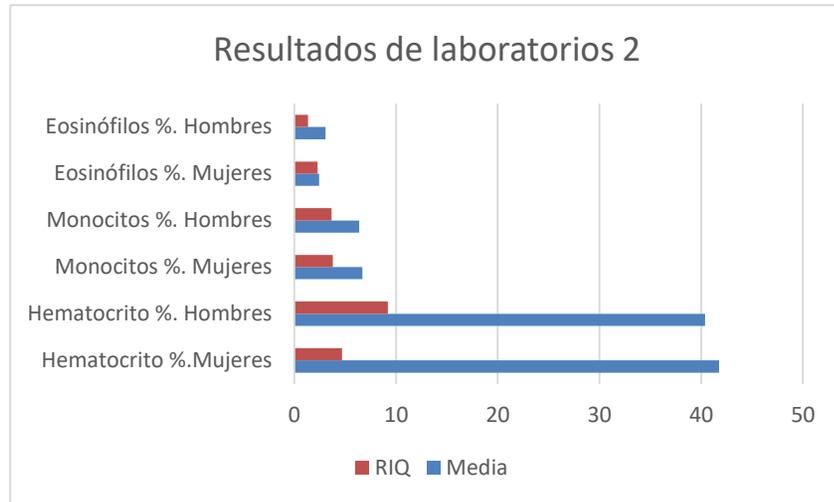
0

Resultados de laboratorio 1



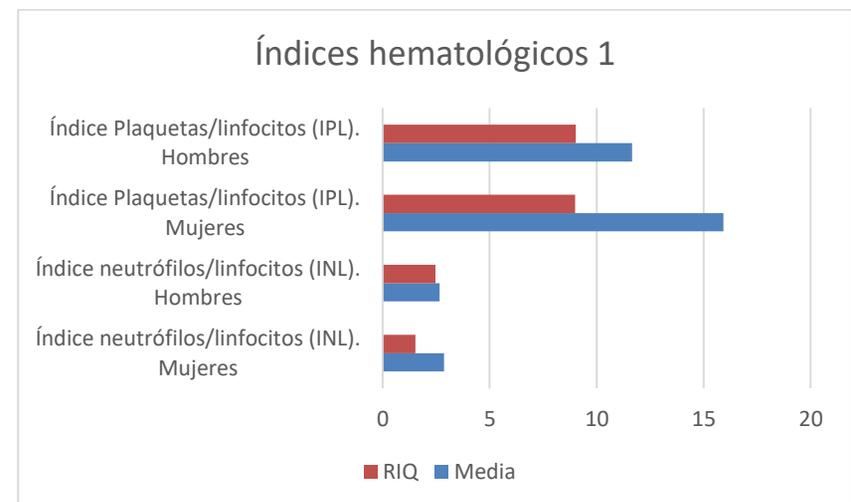
Resultados de laboratorios 1	Media	RIQ
VSG mm/h. Mujeres	21.24	31
VSG mm/h. Hombres	23.14	20
PCR mg/dL. Mujeres	8.91	7.5
PCR mg/dL . Hombres	7.13	5.95
Hemoglobina mg/dL. Mujeres	13.89	1.4
Hemoglobina mg/dL. Hombres	14.85	2.55

Resultados de laboratorio 2	Media	RIQ
Hematocrito %.Mujeres	41.77	4.7
Hematocrito %. Hombres	40.38	9.19
Monocitos %.Mujeres	6.69	3.8
Monocitos %. Hombres	6.4	3.65
Eosinófilos %.Mujeres	2.45	2.3
Eosinófilos %. Hombres	3.07	1.35

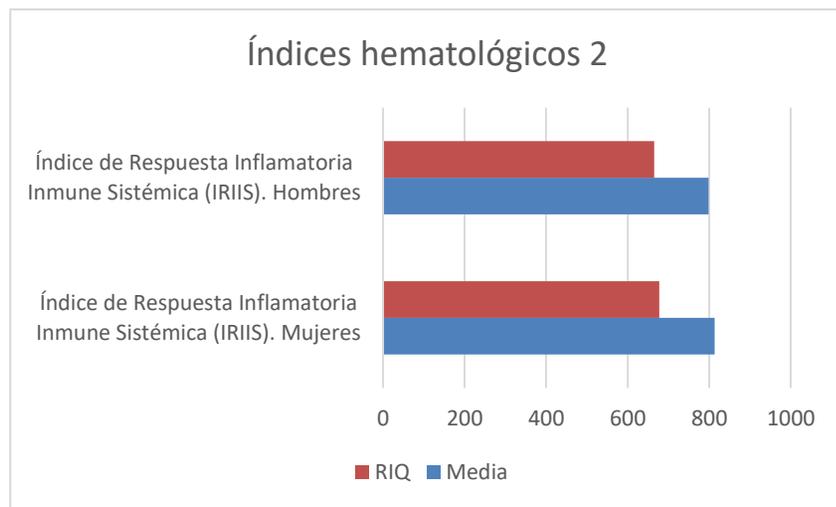


Índices Hematológicos 1	Media	RIQ
Índice neutrófilos/linfocitos (INL).Mujeres	2.86	1.53
Índice neutrófilos/linfocitos (INL). Hombres	2.66	2.46
Índice Plaquetas/linfocitos (IPL).Mujeres	15.92	9
Índice Plaquetas/linfocitos (IPL). Hombres	11.65	9.02

Resultados de plaquetas	Media	RIQ
Plaquetas . Mujeres	278.04	88
Plaquetas. Hombres	257.62	126



Índices hematológicos	Media	RIQ
Índice de Respuesta Inflamatoria Inmune Sistémica (IRIIS). Mujeres	812.9571	677.8908
Índice de Respuesta Inflamatoria Inmune Sistémica (IRIIS). Hombres	798.48	665.35



Estadística inferencial

Se realizaron curvas ROC no paramétricas a partir de aquellas variables que mostraron un área bajo la curva > 60 % para las variables de actividad de la enfermedad. Se tomó un punto de corte para categorizar dichas variables; con estas variables categorizadas, se realizó un análisis de regresión logística para determinar las razones de momio con las variables de actividad de la enfermedad ajustadas por edad.

Se estableció el nivel de significancia con un (Alpha) = 0.05, los datos fueron analizados con el programa Stata 12.0.

Tabla ROC A: IPL DAS28

PCR. <3.2>

AUC	SE	IC 95%
0.6	0.07	0.45-0.75

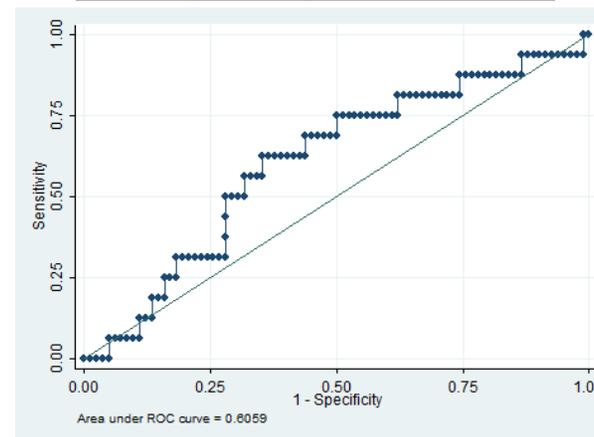


Tabla ROC B: IPL DAS28

PCR. <2.6>

AUC	SE	IC 95%
0.6	0.07	0.45-0.75

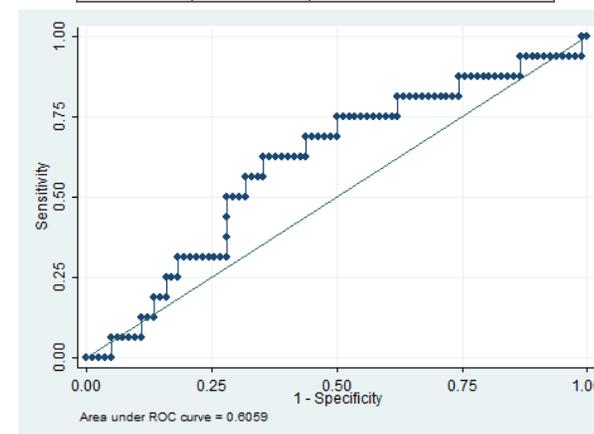


Tabla ROC C: IPL DAS 28

VSG <3.2>

AUC	SE	IC 95%
0.61	0.05	0.49- 0.72

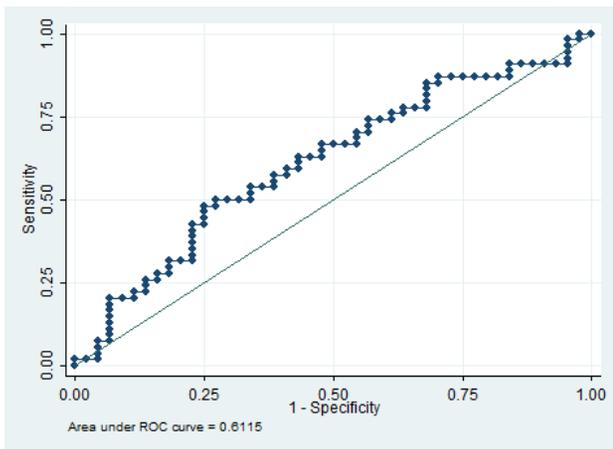


Tabla ROC E: IRIIS DAS28

PCR <2.6>

AUC	SE	IC 95%
0.61	0.07	0.46- 0.75

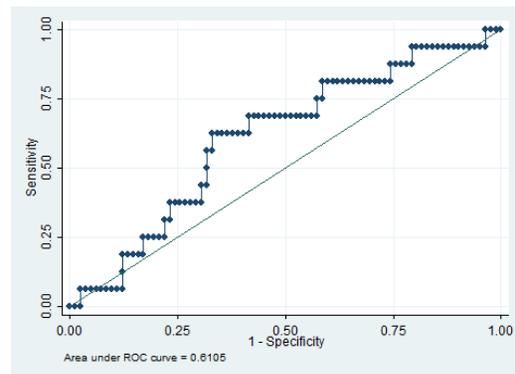


Tabla ROC D: IPL CDAI <10>

AUC	SE	IC 95%
0.61	0.06	0.495- 0.74

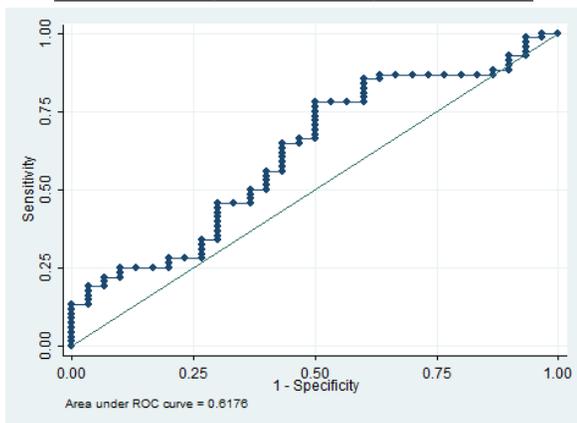
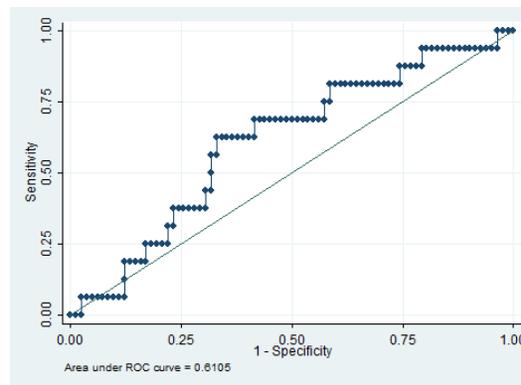


Tabla ROC F:IRIIS DAS28

PCR <3.2>

AUC	SE	IC 95%
0.61	0.07	0.46- 0.75



DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la relación entre la actividad de la enfermedad y los índices IPL INL e IRIIS. Nuestros hallazgos mostraron que IPL e IRIIS se encontraban en cifras mayores comparados con la normalidad reportada en la literatura. De acuerdo con DAS 28 PCR / VSG y CDAI, los índices IPL e IRIIS se detectaron en menores niveles en aquellos pacientes en remisión o con actividad moderada. Una correlación se observó entre la escala clinimétrica DAS 28/CDAI e IPL/IRIIS usadas para evaluar la actividad inflamatoria en AR.

Señalamos con anterioridad como los niveles circulantes de las plaquetas y neutrófilos juegan un papel importante en la modulación y son susceptibles de modificación según el ambiente inflamatorio. Son responsables de la producción de diversas enzimas, radicales libres y citocinas.²⁸ Las citosinas tienen un papel preponderante en la patogénesis de un gran número de enfermedades inflamatorias, interactuando en una comunicación cruzada entre leucocitos, plaquetas, células endoteliales, estromales y particularmente con los sinoviocitos de las articulaciones afectadas en AR.²⁹ Los estudios muestran que las plaquetas también tienen un papel activo en la inflamación, mientras participan con efectos reguladores en el sistema inmune de igual forma. Durante todo este proceso, la disfunción puede apreciarse en el control de

apoptosis de los linfocitos, tornando así a los índices IPL, INL e IRIIS en biomarcadores inflamatorios. Existen antecedentes del uso de estos en patología con componentes de carácter inflamatorio como cáncer, trastornos autoinmunes inflamatorios y otros, donde las citocinas liberadas y otras sustancias median la neutrofilia, trombocitosis y la linfopenia reactiva.³⁰

La presencia de alteraciones en los índices IPL, INL están bien documentados en la literatura en relación a procesos inflamatorios incluyendo AR. Existe menos literatura respecto a la presencia IRIIS y su correlación con actividad de la enfermedad; sin embargo, podría inferirse que esta asociación también está presente dada la bien fundamentada relación de sus componentes con la presencia de enfermedad y su actividad.⁶

La infiltración de neutrófilos y linfocitos en la sinovia de las articulaciones afectadas sugieren que puede contribuir a la aparición y progresión de la enfermedad. Aunque la información disponible sugiere que las plaquetas no tienen un efecto directo, también muestran que las citocinas que son importantes en la patogénesis y algunos mediadores impactan la activación de plaquetas. Mientras que los neutrófilos son altamente importantes para el control de la inflamación, cualquier anomalía en su activación puede causar autoinmunidad y daño tisular.³¹

La apoptosis anormal y los mecanismos reguladores anómalos se consideran muy importantes para los linfocitos, en estudios previos se demostró que marcadores apoptóticos tempranos se encuentran elevados en los linfocitos, reportando que esto puede asociarse con autoinmunidad y resultar en linfopenia.³¹

Este estudio es a nuestro saber el primero en su tipo en población latinoamericana que investiga INL, IPL como biomarcadores y su relación con clinimetría validada (DAS 28, CDAI, SDAI), también siendo de los primeros a nivel internacional en investigar la correlación con IRIIS y scores clinimétricos. Cuando se consideran neutrófilos, plaquetas y linfocitos, en AR, los marcadores inflamatorios INL, IPL e IRIIS, los cuales se conforman estos, se puede predecir que conducen cambios en la enfermedad. Los niveles más elevados de NLR y PLR así como IRIS en pacientes con enfermedad activa así como su correlación en pacientes con actividad clínicamente activa. Sugiere que puede utilizarse como marcadores de seguimiento en la enfermedad.

A diferencia de otros reportes en la literatura nuestros resultados no encontraron significancia estadística para INL; y sólo presentaron una regular área bajo la curva cercana a 60% en los que se encontró significancia estadística. No podemos atribuir un factor único para este hallazgo, no obstante se pueden sugerir influencias,

raciales, predominancia de sexo femenino muy marcada, así como tiempos de evolución y uso de terapia FARMACOLÓGICA combinada en nuestros pacientes. En nuestros resultados encontramos relaciones positivas marginales con otros marcadores y evaluadores clínicos, que dada la cantidad de pacientes incluidos no deberían descartarse también como potencialmente útiles y, de conservarse la tendencia en general, podríamos al aumentar el número de pacientes una asociación positiva mayor.

El presente estudio tiene varias limitaciones, entre las que nombramos, ser retrospectivo, variables tiempos de evolución, una dispersión temporal grande para la inclusión de pacientes, diversas estrategias terapéuticas con medicamentos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos, siendo bien sabido que algunos de estos (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, esteroides, etc) podrían tener efectos diferentes en los patrones hematológicos.

En conclusión, nuestro estudio corroboró, que IPL puede ser empleado como marcador inflamatorio para identificar pacientes con actividad de la enfermedad. También reportamos que IRIIS tiene sustento para ser propuesto como un nuevo marcador con los parámetros del hemograma para indicar actividad de la enfermedad en AR. Si esta información se sustenta con otros estudios y mayor número de pacientes consideramos que IRIIS, IPL

podrían ser utilizados como biomarcadores en la evaluación de los pacientes con AR.

RECURSOS

Recursos Humanos

- Investigador
- Director de tesis
- Asesor Metodológico

Recursos Físicos y Materiales

- Computadora
- Paquete estadístico Stata 12.0
- Impresora
- Expediente electrónico INR
- Laboratorio clínico institucional INR

ÉTICA

El presente trabajo cumple con los requisitos exigidos por la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y se cataloga como investigación nivel I, investigación sin riesgo, de acuerdo con el Art. 17 de dicho reglamento, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos retrospectivos o prospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencional de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, respetando además la confidencialidad de los datos. Y de acuerdo al artículo 23 de la Ley General de Salud, como investigación con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. Este protocolo de investigación respetará los preceptos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la asamblea mundial de Helsinki 2004, y toma en cuenta los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012.

De igual forma cumple con los lineamientos establecidos por el Reglamento de Investigación en Salud de la Secretaría de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903.
- 2.- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:722.
- 3.- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:18001.
- 4.- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81.
- 5.- Mjaavatten MD, Bykerk VP. Early rheumatoid arthritis: the performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:451–
- 6.- Erre, G. L., Paliogiannis, P., Castagna, F., Mangoni, A. A., Carru, C., Passiu, G., & Zinellu, A. (2018). Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Investigation*, e13037.
- 7.- Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab*. 2015;61:269–73.
- 8.- Yolbas S, Yildirim A, Gozel N, Uz B, Koca SS. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract*. 2016;25:510–6.
- 9.- Zhang Y, Yin Y, Kuai S, Shan Z, Pei H, Wang J. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:22076–81.

10.- Du J, Chen S, Shi J, Zhu X, Ying H, Zhang Y, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2689–95.

11.- Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS.* 2017;125:863–71.

12.- Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2016 Sep 7;

13.- Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Binnetoğlu E, Cevizci S, Gökmen E, et al. Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as Related to inflammation Markers and Anti-CCP in Rheumatoid Arthritis. *Aktuelle Rheumatol.* 2016;41:488–91.

14.- Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in

Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30:597–601.

15.- Peng Y-F, Cao L, Zeng Y-H, Zhang Z-X, Chen D, Zhang Q, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med (Wars).* 2015;10:249–53.

16.- Abd-Elazeem MI, Mohamed RA. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. *Egypt Rheumatol.* 2017 Nov 27;

17.- Fawzy RM, Said EA, Mansour AI. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatol.* 2017; 39:203–6.

18.- Maden M, Pamuk G, Pamuk O. Development of Atherosclerotic Cardiovascular Mortality in Gouty Arthritis and Rheumatoid Arthritis Patients: Are They Associated With Mean Platelet Volume and Neutrophil-Lymphocyte Ratio? A Comparative Study. *Arch Rheumatol.* 2017;32:39–45.

- 19.- Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017 Sep 7.
- 20.- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–454.
- 21.- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291–294
- 22.- Ruggiero C, Metter EJ, Cherubini A, et al. White blood cell count and mortality in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(18):1841–1850.
- 23.- Bender BS, Nagel JE, Adler WH, Andres R. Absolute peripheral blood lymphocyte count and subsequent mortality of elderly men. *The Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Geriatr Soc* 1986;34(9):649–654.
- 24.- Kouri VP, Olkkonen J, Ainola M, et al. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(1):39–47.
25. Cascao R, Rosario HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmun Rev* 2010;9(8):531–535.
- 26.- Wright, H. L., Moots, R. J., & Edwards, S. W. (2014). The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(10), 593–601. ADM [doi:10.1038/nrrheum.2014.80]
27. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205–2219.
- 28.- Wang J, Arase H (2014) Regulation of immune responses by neutrophils. *Ann N Y Acad Sci* 1319, 66–81.
- 29.- Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A (2013) Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol* 35, 377–94.
- 30.- Feng JF, Huang Y, Chen QX (2014) Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 12, 58.
- 31.- Italiano JE Jr, Mairuhu AT, Flaumenhaft R (2010) Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol* 17, 578–84.