



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO COMO BIOMARCADOR DEL  
PRONÓSTICO DE RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN  
POBLACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. ROBERTO RAFAEL ALVAREZ SAUCEDO

ASESOR DE TESIS:  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

25 OCTUBRE 2019



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.



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO COMO BIOMARCADOR DEL  
PRONÓSTICO DE RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN POBLACIÓN  
CON ARTRITIS REUMATOIDE.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. ROBERTO RAFAEL ALVAREZ SAUCEDO

ASESOR DE TESIS:  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2019

““  
EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO COMO BIOMARCADOR DEL PRONÓSTICO DE  
RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN POBLACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE.  
”

AUTOR: DR. ROBERTO RAFAEL ALVAREZ SAUCEDO

Vo.Bo.  
DR. MAURO DI SILVIO LÓPEZ

---

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 NOVIEMBRE

Vo.Bo  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 NOVIEMBRE

Vo.Bo  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

---

ASESOR DE TESIS  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 NOVIEMBRE

## Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. ABREVIATURAS.....	7
3. ASPECTOS CONCEPTUALES .....	7
I. MARCO TEÓRICO.....	7
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
III. JUSTIFICACIÓN .....	16
IV. HIPOTESIS .....	17
El índice NtLR tiene capacidad pronóstica de respuesta al tratamiento biológico en la AR.....	17
V. OBJETIVOS .....	17
4. ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	17
I. TIPO DE ESTUDIO.....	17
II. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	17
III. UNIVERSO DE TRABAJO.....	17
IV. TIEMPO DE EJECUCIÓN.....	18
8 meses.....	18
V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	18
VI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	18
VII. TIPO DE MUESTREO .....	18
VIII. DETERMINACIÓN DE VARIABLES .....	18
IX. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	19
X. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS .....	19
5. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	21
I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.....	21
II. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.....	21
III. SEGUNDA EVALUACIÓN (1 MES DE SEGUIMIENTO).....	24
IV. TERCERA EVALUACIÓN (3 MESES DE SEGUIMIENTO).....	25
7. CONCLUSIÓN .....	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	29
9. ANEXOS.....	30

I. ANEXO1 .....	30
II. ANEXO 4 .....	33
AVISO DE PRIVACIDAD .....	33

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune caracterizada por afección sinovial persistente, con evolución variable, con episodios de remisión y actividad, la cual puede evolucionar a discapacidad severa. Por lo tanto la evaluación continua de la actividad es crucial para la toma correcta de decisiones en la elección del tratamiento.

La respuesta al tratamiento es evaluada de manera primaria por la exploración articular minuciosa así como el interrogatorio directo del estado de salud en cada paciente, de igual manera contamos con cuestionarios sobre calidad de vida HAQ (Health Assessment Questionnaire) y escalas de actividad de la enfermedad (DAS-28 y CDAI), parámetros de laboratorio como reactantes de fase aguda, siendo estos últimos como los principales al eliminar el sesgo de percepción. La Proteína C reactiva (PCR), y la Velocidad de sedimentación globular (VSG), son los estudios de laboratorio cuya utilidad clínica y diagnóstico están ampliamente aceptados y estudiados por su facilidad de medición. Sin embargo se han explorado pocos biomarcadores pronósticos de respuesta al tratamiento, particularmente en pacientes candidatos a terapia biológica.

Algunos de los biomarcadores propuestos como amiloide sérico A sérica (AAS), el test MBDA (Multi-biomarker disease activity), así como el índice Neutrófilo / Linfocito (NtLR, por sus siglas en inglés), son utilizados ampliamente actualmente y son capaces de predecir el curso de la enfermedad en diferentes contextos médicos proinflamatorios y autoinmunes. Actualmente no se conoce la capacidad del NtLR para predecir la respuesta clínica al tratamiento, en población con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica.

## 2. ABREVIATURAS

AR	Artritis reumatoide
ACPA	Anticuerpos frente al péptido citrulinado
CDAI	Clinical Disease Activity Index
FR	Factor reumatoide
HAQ	Health Assessment Questionnaire
TNF	Factor de necrosis tumoral
ACR	Colegio Americano de Reumatología
CMN	Centro Médico Nacional
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
EVA	Escala Visual Análoga
EULAR	Liga Europea Contra El Reumatismo
PCR:	Proteína C reactiva
MBDA	Multi-biomarker disease activity
NET:	Trampas extracelulares de neutrófilos
NtLR:	Índice Neutrófilo Linfocito
VSG	Velocidad de sedimentación globular

## 3. ASPECTOS CONCEPTUALES

### *I. MARCO TEÓRICO*

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune con una predisposición genética y ambiental que contribuye a la patogénesis, así como a la diversidad de presentaciones clínicas. Se caracteriza por inflamación sinovial y destrucción articular, la cual tiene una evolución insidiosa, con episodio de remisión y actividad. Puede evolucionar a la deformidad e

incapacidad severa, así como tener afección sistémica. En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo al estudio con metodología COPCORD<sup>2</sup>.

Se considera para el desarrollo de AR, están implicados diferentes factores en individuo predispuesto genéticamente. Entre los principales factores estudiados son: Sexo femenino, factores genéticos asociados al HLA-DRB1, tabaquismo, infecciones (virus linfotrofo humano de tipo I (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr, virus herpes, rubéola y parvovirus, micoplasma, micobacterias y la porphyromona gingivalis, campylobacter, Yersinia y Salmonella )<sup>1</sup>.

### Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología de la Artritis Reumatoide, están implicadas múltiples vías de inflamación las cuales originan la inflamación sinovial y el daño articular asociado al cartílago y al hueso, conllevando a destrucción del mismo, dolor y deformidad. Dentro de las múltiples cascadas inflamatorias destaca la interleucina 6 (IL-6), una citocina pro-inflamatoria, la cual cuando se encuentra en sobreproducción y en cantidades elevadas activa múltiples mecanismos de daño articular.

La IL-6 es secretada por una gran cantidad de tipos celulares, incluyendo linfocitos T, linfocitos B, monocitos, fibroblastos y sinoviocitos. Los efectos de esta citoquina se producen una vez que se une a un complejo formado por el receptor de IL-6 (IL-6R), que puede encontrarse inserto en la membrana plasmática o soluble, y por la subunidad transductora de señales gp130. La IL-6 participa en el proceso degenerativo e inflamatorio observado en AR a través de múltiples mecanismos. Una de las funciones relevantes de la IL-6 en la patogenia de la AR se relaciona con su capacidad para desencadenar procesos inflamatorios a nivel sistémico, como un incremento en la termogénesis y síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina y amiloide A sérico), lo que se traduce en manifestaciones como fiebre, astenia y anemia. Por otra parte, la IL-6 promueve la osteoclastogénesis y la resorción ósea, estimulando la expresión de moléculas como RANK. Se ha descrito que la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, que es un factor trófico para linfocitos T y que favorece la proliferación de fibroblastos sinoviales.

Evidencia directa de la relación entre la IL-6 y los procesos inflamatorios crónicos articulares característicos de AR, surgen del hallazgo de elevadas concentraciones de esta molécula en suero y fluido sinovial de pacientes AR, encontrándose que los niveles séricos se asocian con una mayor actividad de la enfermedad.

### Cuadro clínico

La AR afecta predominantemente a las pequeñas articulaciones, generalmente de forma simétrica, aunque puede comprometer otras articulaciones como rodillas hombros, codos y tobillos. En la mayoría de las ocasiones el comienzo es insidioso y lento.

Los síntomas y signos habituales de esta enfermedad son:

1. Dolor de tipo inflamatorio que mejora con el reposo.
2. Inflamación articular
3. Rigidez articular: La rigidez se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad y suele ser mayor a 1 hora.
4. Debilidad muscular y atrofia: se deben al desuso de las articulaciones y ocasionando un aumento del grado de discapacidad.
5. Deformidad articular: aparece en las fases más avanzadas y se debe a engrosamiento óseo y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y ligamentosas.<sup>4</sup>

Cabe mencionar que aunque las manifestaciones articulares son las más frecuentes y las más evidentes, existen manifestaciones extra-articulares importantes y hasta un 40% de los pacientes con AR desarrollan manifestaciones extraarticulares.

Los factores de riesgo para presentar manifestaciones extra-articulares son la edad, la presencia de FR o anticuerpos antinucleares (ANA), el epítipo compartido, la incapacidad funcional temprana y el tabaco. La afectación extraarticular es un marcador de severidad de la enfermedad y se asocia con mayor morbimortalidad.<sup>5</sup>

Manifestación Extraarticulares	Porcentaje
Pericarditis	2.6
Pleuritis	1.9
Vasculitis cutánea mayor	0.6
Neuropatía relacionada a vasculitis	0.2
Síndrome de Felty	0.5
Epiescleritis	0.7
Síndrome de Sjogren secundario	9.6
Fibrosis pulmonar	5 %
Bronquiolitis obliterante	0.7 %
Nódulos reumatoides subcutáneos	31.2 %

Tabla tomada del Hochberg

## Criterios diagnósticos

El cuadro clínico de la AR es florido y progresivo, si bien entre sus manifestaciones tempranas se encuentra la afectación de las articulaciones pequeñas de las manos (falanges y muñecas) y las articulaciones de los tobillos.

El diagnóstico preliminar de un paciente con poliartritis inflamatoria es el de artritis indiferenciada, ya que menos de la mitad cumplen los criterios de AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR, siglas de su nombre en inglés, American College of Rheumatology). Una vez reconocida la presencia de artritis inflamatoria se descartan otros diagnósticos de artritis (*lupus*, artritis psoriásica, espondiloartritis, entre otros) y finalmente se valora el riesgo de desarrollar artritis persistente y/o erosiva,<sup>5</sup> considerándose pacientes con AR temprana aquéllos con poliartritis simétrica y persistente asociada a presencia en sangre de factor reumatoideo (FR) y/o anticuerpos anti-citrulinas (anti-CCP).

El objetivo de los criterios de clasificación es identificar de manera más oportuna a los pacientes con sospecha de AR, para lo cual en el 2010 el ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) desarrollaron los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010.<sup>6</sup>

<b>Afección articular</b>	
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
<b>Serología</b>	
FR y ACPA negativos	0
FR y ACPA positivos bajos ( $\leq 3$ VN)	2
FR y ACPA positivos alto ( $>3$ VN)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<b>Duración</b>	
<6 semanas	0
>6 semanas	1
Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.	

Laboratorio:

#### Factor reumatoide

El FR corresponde a un conjunto de anticuerpos, entre ellos los anticuerpos 19S, IgM, IgG e IgA) y se detecta en la sangre en un 80 % de los casos con AR.<sup>5</sup> Aunque la detección de FR ha sido la herramienta serológica más importante para el diagnóstico de AR, su sensibilidad y especificidad en la enfermedad establecida son del 60 % (25-95 %) y el 79 % (31-95 %), respectivamente. Es de notar que la presencia de FR no es específica de la enfermedad ya que presenta falsos positivos, al estar presente en casos de *lupus* eritematoso generalizado, esclerodermia, dermatomiositis y otras enfermedades, como rubéola, lepra, malaria, e incluso en algunos individuos normales.<sup>5</sup>

Además, la presencia de FR no resulta útil para la clasificación temprana de la enfermedad, ya que aunque puede estar presente incluso años antes del inicio de los síntomas, cerca del 20 % de pacientes que cumplen los criterios del ACR son seronegativos. Por otra parte, su presencia en pacientes con síntomas de menos de 1 año es variable y relativamente baja (17-59 %), situación aún más incierta en casos con síntomas de menos de 12 semanas de duración.

#### Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (ACPA).

La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidoarginil deaminasa). Los ACPA se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti perinuclear o los anticuerpos anti queratina. La sensibilidad de los ACPA oscila entre el 12 y el 93% y su especificidad entre el 63 y el 100%. Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (96% frente al 86%) con una sensibilidad similar, y sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR. El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico. Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. Al igual que el FR constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR.

#### Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son útiles en el diagnóstico de la AR al elevarse proporcionalmente a los procesos inflamatorios, sin embargo no son específicos.

#### Índice neutrófilo/ linfocito

Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [INL]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas pro-inflamatorias y con el desarrollo y progresión de las ECV. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria<sup>14-16</sup>. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina evaluada mediante el Homoeostasis Model Assessment of Insuline Resistance (HOMA-IR), la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial

Se ha sugerido que los glóbulos blancos tienen utilidad en la práctica diaria para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades, ya que poblaciones específicas de leucocitos son capaces de modificar su número en respuesta a diferentes condiciones de estrés biológico. En la actualidad se han estudiado nuevos marcadores para la evaluación de la inflamación sistémica como AAS, test MBDA y NtLR. Entre estas nuevas alternativas destaca el índice neutrófilos-linfocitos, también conocido como índice de Zahorec.

En estudios previos se ha visto que un resultado elevado del índice neutrófilo / linfocito (NtLR por sus siglas en inglés) ha estado asociado con un pobre desenlace en diferentes enfermedades. En un estudio de cohorte prospectivo se evaluó el valor pronóstico de la NtLR en un grupo de pacientes en estado crítico. Los niveles altos de NtLR mostraron una prevalencia de 62% en pacientes en estado crítico que tuvieron pronóstico desfavorable, comportándose como un indicador independiente de falla orgánica múltiple, mortalidad hospitalaria y mortalidad a los 6 meses de seguimiento (Akilli NB, et al, 2014).

Por otro lado, en otro estudio prospectivo, Zahorec et al. observaron que 89 de 90 pacientes oncológicos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras una cirugía mayor, sepsis y/o choque séptico presentaban linfopenia, que adicionalmente se correlacionó con la gravedad clínica (Zahorec et al 2001). De hecho, existe evidencia creciente de que el NtLR es un marcador sencillo y útil en la predicción de supervivencia en diversos entornos clínicos, como pacientes con cáncer de pulmón, cáncer colorectal y post-trasplante hepático ortotópico pancreatitis aguda, eventos isquémicos cardiacos, entre otros. Esto debido a la relación que NtLR, están asociados con el estado de inflamación de los pacientes.

Previamente se ha estudiado el posible papel de NtLR en enfermedades autoinmunes y se ha correlacionado con la actividad de colitis ulcerativa, Síndrome de Sjögren primario, Arteritis de Takayasu, así como un posible marcador en la AR (Haitao Fu, et al.)

## Actividad de la enfermedad

Debido a que la Artritis Reumatoide es una enfermedad que durante su evolución presenta brotes de actividad y períodos de remisión clínica es necesario el desarrollo de índices o escalas para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros (recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad y valores de los reactantes de fase aguda) que quedan sintetizados en los índices de actividad: Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI).

### Índice DAS 28

Es el índice más usado, mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria.

El índice que recomienda la EULAR es el DAS modificado, llamado DAS 28, al ser más útil en la práctica clínica diaria y estar basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28).

### Índice SDAI

Este índice es sencillo de calcular y ha sido propuesto más recientemente. Se realiza mediante la suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl.

### Índice CDAI.

Este índice es más sencillo ya que se realiza mediante la suma aritmética de 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, con índices reducidos de 28 articulaciones, y la valoración de la actividad por el médico y por el paciente mediante una EVA (0-10cm).<sup>8,9</sup>

Actualmente el seguimiento se da mediante la clínica que presenta el paciente, índices de actividad como DAS-28, el cual calcula el número de articulaciones dolorosas, así como las inflamadas, el resultado de PCR y VSG, y el EVA (Escala Visual Análoga), en su defecto si no se cuenta con parámetros de laboratorio, se cuenta con la escala CDAI (Clinical Disease Activity Index for AR). En cuanto los resultados de laboratorio, han sido las principales opciones para tratar de objetivar el seguimiento y eliminar el sesgo de percepción que se pudiera llegar a dar, en la interpretación subjetiva de la evaluación clínica. La Proteína C reactiva (PCR), y la Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), son los estudios de laboratorio cuya utilidad clínica están ampliamente aceptados y estudiados, pero ambos cuenta con la desventaja de

solo representar parcialmente la actividad de la enfermedad, y en algunos casos cuando se utiliza terapia biológica pierde su capacidad pronóstica; así como su reducida disponibilidad y alto costo.

## Tratamiento

En los últimos años, el tratamiento de la AR se ha modificado, apartándose de los enfoques tradicionales para pasar a una aplicación temprana de fármacos que detengan o modifiquen el curso de la enfermedad y así poder evitar las anomalías que puedan producirse en las manos y muñecas de muchos de los pacientes en los dos primeros años de evolución de la enfermedad.

La terapia farmacológica utilizada en el tratamiento de la AR incluye tres tipos de fármacos: los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los corticoides y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES).

## AINES

Los AINE se prescriben ampliamente para controlar el dolor y la inflamación pero no modifican el curso de la enfermedad y no suelen ser eficaces en monoterapia. Además sus reacciones adversas los hacen desaconsejables para un tratamiento prolongado.

## CORTICOESTEROIDES

Los corticoides se emplean con frecuencia en la AR para la reducción rápida del dolor y la inflamación. Tienen efectos antiinflamatorios y antipresores pero tampoco modifican el curso de la enfermedad. Se emplean en tratamientos puntuales para exacerbaciones agudas y como tratamiento local de articulaciones afectadas. También poseen importantes reacciones adversas.

## FARMES

Entre los fármacos modificadores del curso de la enfermedad se encuentran varios productos que difieren en su mecanismo de acción en la AR pero que pueden modificar la progresión de la enfermedad. Pueden tardar semanas o meses en conseguir un beneficio terapéutico. Sus perfiles de seguridad exigen una estrecha vigilancia por si aparecen reacciones adversas intolerables que hagan necesaria la suspensión del tratamiento.

El tratamiento para pacientes con AR deberá ser enfocado en el mejor cuidado y basado en una decisión conjunta entre paciente y reumatólogo.

## TERAPIA BIOLÓGICA

En las guías de la Academia Americana de Reumatología de 2015 se recomienda que el tratamiento biológico se inicie en pacientes con actividad moderada ( $DAS\ 28 > 3.2$ ) de la enfermedad, a pesar de usar fármacos modificadores de la enfermedad (p.e. el metrotexate) después de 3 a 6 meses, con o sin el uso de corticoesteroides. Por lo que la evaluación clínica continua es crucial para la toma correcta de decisiones, así como para poder seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente.

En las últimas décadas se han empezado a utilizar, cada vez con mayor frecuencia, nuevos grupos de medicamentos que como la terapia biológica o FARME biológicos (anti-TNF y no anti-TNF) han empezado a demostrar un papel importante como modificadores del curso clínico de la AR y la remisión de la misma. Las estrategias de manejo en AR han cambiado significativamente en los últimos años en pro de disminuir la carga sintomática de la enfermedad, la progresión del daño articular y la discapacidad funcional. Existe evidencia de que el inicio temprano de medidas farmacológicas se traduce en mejores desenlaces, basado en el concepto «ventana de oportunidad», el cual indica que en la fase inicial de la enfermedad existe una mayor respuesta al tratamiento, logrando alterar su evolución natural y en algunos casos retornar a la normalidad<sup>8</sup>.

Los FARME biológicos se han estudiado en diferentes escenarios, los inhibidores de TNF (etanercept, infliximab, adalimumab), IL-6 (tocilizumab) e IL-1 (anakinra) han demostrado su eficacia y seguridad en AR de larga evolución, pero los estudios en AR temprana son escasos.

Se ha sugerido que los glóbulos blancos tienen utilidad en la práctica diaria para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades, ya que poblaciones específicas de leucocitos son capaces de modificar su número en respuesta a diferentes condiciones de estrés biológico. En la actualidad se han estudiado nuevos marcadores para la evaluación de la inflamación sistémica como AAS, test MBDA y NtLR.

En estudios previos se ha visto que un resultado elevado del índice neutrófilo / linfocito (NtLR por sus siglas en inglés) ha estado asociado con un pobre desenlace en diferentes enfermedades. En un estudio de cohorte prospectivo se evaluó el valor pronóstico de la NtLR en un grupo de pacientes en estado crítico. Los niveles altos de NtLR mostraron una prevalencia de 62% en pacientes en estado crítico que tuvieron pronóstico desfavorable, comportándose como un indicador independiente de falla orgánica múltiple, mortalidad hospitalaria y mortalidad a los 6 meses de seguimiento (Akilli NB, et al, 2014). Por otro lado, en otro estudio prospectivo, Zahorec et al. observaron que 89 de 90 pacientes oncológicos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras una cirugía mayor, sepsis y/o

choque séptico presentaban linfopenia, que adicionalmente se correlacionó con la gravedad clínica (Zahorec et al 2001). De hecho, existe evidencia creciente de que el NtLR es un marcador sencillo y útil en la predicción de supervivencia en diversos entornos clínicos, como pacientes con cáncer de pulmón, cáncer colorectal y post-trasplante hepático ortotópico pancreatitis aguda, eventos isquémicos cardiacos, entre otros. Esto debido a la relación que NtLR, están asociados con el estado de inflamación de los pacientes.

Previamente se ha estudiado el posible papel de NtLR en enfermedades autoinmunes y se ha correlacionado con la actividad de colitis ulcerativa, Síndrome de Sjögren primario, Arteritis de Takayasu, así como un posible marcador en la AR (Haitao Fu, et al.)

## *II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA*

Recientemente se han explorado posibles biomarcadores pronóstico de respuesta clínica al tratamiento, particularmente en población candidatos a recibir terapia con inmunomoduladores biológicos. Sin embargo en la actualidad no se ha correlacionado con ninguno. Con el fin de encontrar nuevas herramientas capaces de predecir el curso de la enfermedad, así como un marcador de actividad de la enfermedad, se han propuesto marcadores como el NtLR en diferentes contextos médicos, cuya determinación cuenta con una amplia disponibilidad. Además de ser de determinación sencilla, el NtLR ofrece la posibilidad de incorporarlo en la toma de decisiones clínicas. Actualmente se necesita mayor estudio del NtLR como biomarcador de respuesta a la terapia inmunomoduladora biológica en AR.

## *III. JUSTIFICACIÓN*

Se han estudiado diferentes biomarcadores para predecir la respuesta a tratamiento biológico a pacientes con Artritis Reumatoide, tales como el factor de necrosis tumoral, interleucina 17, 1b y búsqueda de células T helper, pero ninguno ha podido tener una correlación importante, además de ser costoso y su disponibilidad es reducida. Por lo que es fundamental generar nuevo conocimiento buscando métodos más sencillos de evaluación, que sean económicos, útiles y tengan capacidad de predecir la respuesta al tratamiento y la evolución desfavorable. El biomarcador NtLR muestra utilidad en la evaluación de pacientes con enfermedad

autoinmunes por lo cual es importante demostrar su utilidad clínica en el contexto de la AR y su utilidad como predictor de buena respuesta a tratamiento inmunomodulador biológico.

#### *IV. HIPOTESIS*

El índice NtLR tiene capacidad pronóstica de respuesta al tratamiento biológico en la AR.

#### *V. OBJETIVOS*

Evaluar la capacidad pronóstica del NtLR de respuesta a tratamiento biológico en la AR.

Determinar el índice NtLR al inicio del estudio.

Evaluar la respuesta a la terapia biológica.

Comparar el valor de NtLR en la respuesta a tratamiento, así como su magnitud, medida por DAS 28.

Estandarizar los resultados por variables confusoras.

### 4. ASPECTOS METODOLÓGICOS

#### *I. TIPO DE ESTUDIO*

Observacional, Longitudinal, Cohorte Prospectiva Dinámica (con casos y controles anidado, de acuerdo a la respuesta clínica).

#### *II. POBLACIÓN DE ESTUDIO*

Pacientes con AR en terapia biológica atendidos en la Unidad de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

#### *III. UNIVERSO DE TRABAJO*

Pacientes con AR en terapia biológica atendidos en la Unidad de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

#### IV. TIEMPO DE EJECUCIÓN

8 meses

#### V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide de acuerdo a ACR (American College of Rheumatology).
2. Pacientes que estén recibiendo Metotrexate.
3. Pacientes que hayan presentado falla primaria o secundaria a algún otro biológico. Pacientes menores de 16 años de edad
4. Pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil atendidos en el servicio de Reumatología del centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE
5. Pacientes cuyos padres acepten participar en protocolo de estudio

#### VI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Enfermedad hematológica o compromiso inmunológico conocidos.
2. Tratamiento previo de quimioterapia (en el último mes).
3. Transfusión de sangre, con células del sistema inmune y proteínas del complemento (en los últimos 3 meses).
4. Exposición a agentes mielotóxicos.
5. Pacientes con otras enfermedades autoinmunes sobrepuesta.
6. Pacientes con manifestaciones hematológicas de Artritis Reumatoide.
7. Pacientes que presenten diagnóstico de Insuficiencia Hepática Crónica.
8. Pacientes que cuenten con enfermedad infecto-contagiosa.

#### VII. TIPO DE MUESTREO

(Muestreo no probabilístico por cuotas).

#### VIII. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA
<b>Índice neutrófilo/ linfocito</b>	Independiente.	Es el resultado de la división del recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos.	Cuantitativa

<b>Respuesta a la terapia biológica</b>	Dependiente	Reducción de más de 1.2 puntos en la escala DAS28 durante un seguimiento de 3 meses.	Cuantitativa
<b>Magnitud de la respuesta clínica</b>	Dependiente	Porcentaje de reducción en la escala DAS28 durante un seguimiento de 3 meses.	Cuantitativa
<b>Edad</b>	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Independiente	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica.
<b>Comorbilidades</b>	Independiente	Presencia y tipo de enfermedades crónico-degenerativas.	Cualitativa nominal.

#### **IX. RECOLECCIÓN DE DATOS**

Una vez aceptado el proyecto por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación, se iniciará el reclutamiento de pacientes del servicio de Reumatología que cumplan con los criterios de selección. El índice Nt/LR se obtendrá de la determinación del número de neutrófilos y linfocitos circulantes periféricos mediante biometría hemática estándar, determinada en citómetro automatizado.

Se calculará el índice NtLR al momento de la su inclusión en el presente estudio. Posteriormente se hará el seguimiento y evaluará la respuesta a tratamiento a diferentes tiempos (0, 1 y 3 meses), mediante el instrumento DAS28. Adicionalmente se evaluarán otras escalas como CDAI (por sus siglas en inglés Clinical Disease Activity Index for AR) y marcadores de inflamación como VSG y PCR. Paralelamente se coleccionarán variables clínico demográficas y antropométricas.

#### **X. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS**

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, desviación estándar y rangos intercuantiles. Para variables cualitativas, número y porcentajes.

La estadística inferencial se realizará mediante diferencia de medias y pruebas estadísticas para pronóstico, Kaplan-Meier. Los resultados se estandarizarán por variables de interacción potencial. Se considerará diferencia estadística cuando  $p < 0.05$ .

## 5. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio será realizado de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos ( Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008)

### **Información para pacientes y Consentimiento**

El investigador debe asegurar que cada sujeto del estudio o su representante legalmente aceptable, sea plenamente informado de la naturaleza y objetivos de estudio y de los posibles riesgos asociados con su participación. El investigador o una persona designada por el mismo, obtendrá de cada sujeto, o de su representante legal aceptable, el consentimiento informado por escrito antes de llevar a cabo cualquier actividad específica del estudio. El investigador conservará el original del formulario de consentimiento firmado por cada sujeto.

Se trata de un estudio ambispectivo; Estudio que cumplirá lineamientos y bajo riesgo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Riesgo de la investigación: Mínimo.

## 6. RESULTADOS Y ANÁLISIS

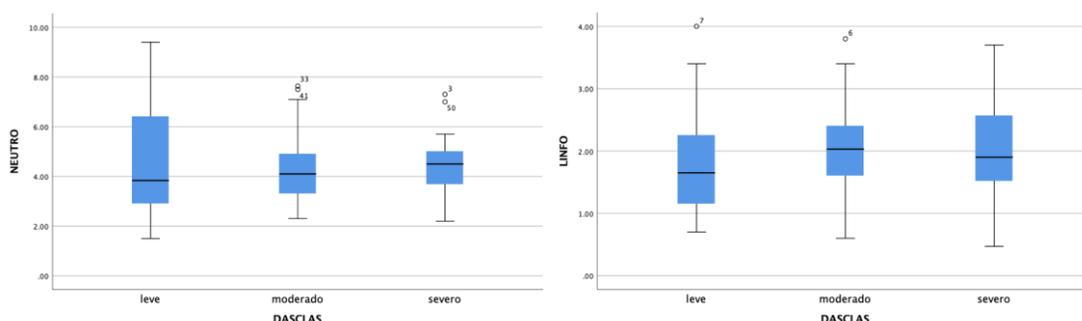
### I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

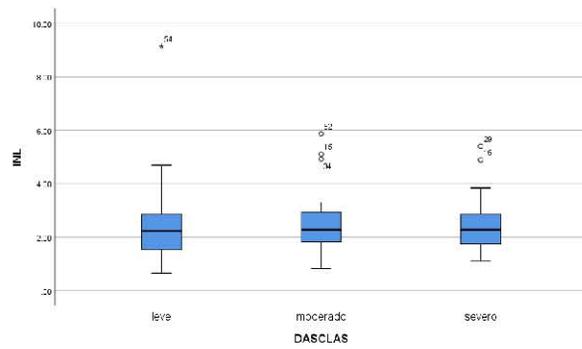
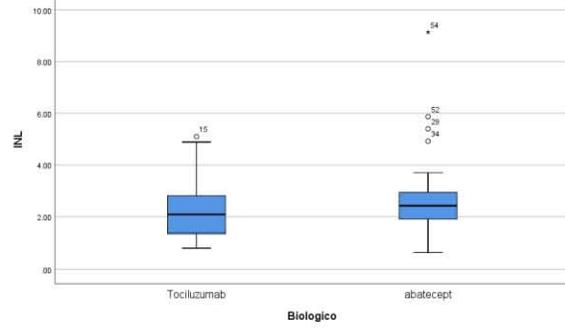
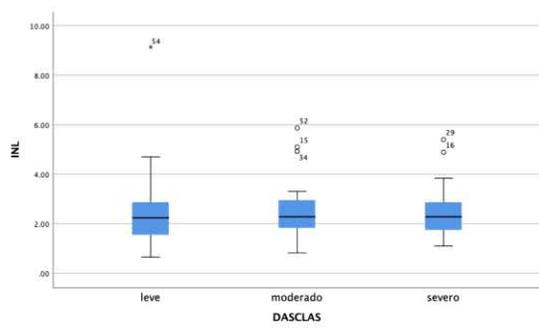
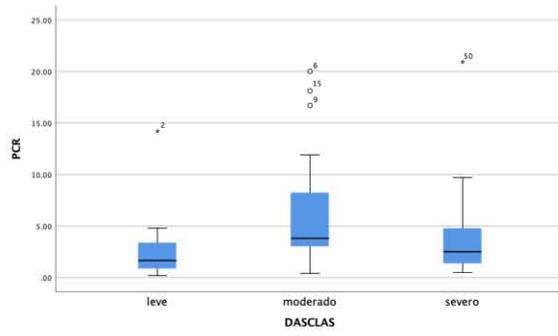
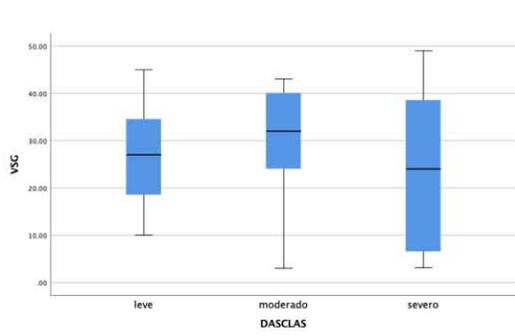
Se estudiaron un total de 56 pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide de novo tratados mediante el uso de modificadores biológicos de la enfermedad. Un total de 30 pacientes (53.5%) fueron tratados mediante Abatecept y un 46.4% (n=26) fueron tratados mediante Tocilizumab. La media de edad fue de 57 años (rango de 19 a 78 años), siendo ligeramente mayor en los pacientes tratados mediante Abatacept (58 versus 54 años), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.2221$ , 95% IC [-10.796 a 2.555]). En cuanto al género, del total de 56 pacientes, 96.4% (n=54) correspondieron al género femenino y 3.6% (n=2) al género masculino. La media de edad para las pacientes del género femenino fue de 56 años (19-79 años) y para los 2 casos del género masculino fue de 59 años (55 a 63 años) sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.221$ , 95% IC, [-10.796 a 2.555]).

### II. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

**Basal.** A todos los pacientes se le realizó una evaluación de perfil inflamatorio mediante la determinación de Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, conteo absoluto de neutrófilos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), linfocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) y el índice de conteo articular DAS 28. De manera general la media de VSG fue de 27.5mm (rango de 3 a 49mm), el valor medio de la proteína C reactiva fue de 3.4 mg/L (rango de 0 a 20.9 mg/L), con un conteo promedio de neutrófilos de  $4.41 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $1.5 \times 10^3/\text{ml}$  a  $9.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), conteo promedio de linfocitos de  $2.04 \times 10^3/\text{mm}^3$  (rango de 0.47 a 3.53) y un puntaje promedio DAS28 de 3.7 (1.27-6.36). Acorde a la edad se dividió a los casos en pacientes menores de 60 años (55.4%) y aquellos casos por encima de 60 años (44.6%), al evaluar las diferencias de medias de los parámetros inflamatorios, no existió una diferencia significativa entre la velocidad de sedimentación globular ( $p=0.081$ , 95 IC), el conteo de neutrófilos ( $p=0.844$ , 95% IC), conteo de linfocitos ( $p=0.329$ , 95% IC) o el puntaje DAS 28 (3.78 v 3.70,  $p=0.922$ , 95% IC), pero si sobre la medición de proteína C reactiva entre los dos grupos de pacientes acorde a la edad (6.2 mg/L en menores de 60 años y

3.0mg/L en mayores de 60 años,  $p=0.015$ , 95% IC). Al analizar la actividad acorde al puntaje DAS28, la mayor parte de los pacientes se encontraba con una actividad moderada ( $n=25,44.6\%$ ), seguido de actividad severa ( $n=19, 33.9\%$ ) y la actividad leve ( $n=12, 21.4\%$ ). Debido a que este índice se asocia directamente con la actividad, se evaluó la presencia de una correlación entre el puntaje con los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular). Al analizar la correlación entre el puntaje DAS28 se encontró una correlación significativa entre la VSG ( $p=0.015$ ), pero no así con la proteína C reactiva ( $p=0.327$ ). Al realizar el análisis de Regresión Lineal entre el puntaje DAS28 y la velocidad de sedimentación globular se identificó una  $R^2$  de 0.230. En cuanto a la medición de la proteína C reactiva, la media fue mayor en los casos con un puntaje de DAS28 moderado (6.1mg/L, rango de 0.40-20) seguido de los casos con actividad severa (4.22 mg/, rango de 0.5 a 20.9). Al evaluar el conteo de neutrófilos y de linfocitos no existió una diferencia entre los tres diferentes grupos de severidad acorde al DAS28 al momento del diagnóstico. (media de valor de neutrófilos en DAS leve:  $4.43 \times 10^3/\text{mm}^3$ , media de neutrófilos en DAS moderado:  $4.42 \times 10^3/\text{mm}^3$ , valor de neutrófilos en DAS28 severo:  $4.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ , ANOVA de una vía para neutrófilos: Valor de F: 2.82, 0.68; ANOVA de una vía para linfocitos: Valor de F: 0.129, significancia=0.870). Finalmente, el índice N/L fue en promedio de 2.57 (rango de 0.65- 9.14), siendo de 2.78 (0.65 a 9.14) para aquellos con una actividad leve, 2.50 para aquellos con actividad moderada (rango de 0.82 a 5.87) y 2.53 para aquellos catalogados como actividad severa (1.10-5.40), al evaluar la presencia de una diferencia de medias entre el puntaje y los diferentes grupos tampoco se identificó una diferencia significativa (ANOVA de una vía,  $F=0.145$ , sig.=0.860). La media de puntaje entre los dos grupos de tratamiento al momento de la evaluación inicial tampoco demostró una diferencia significativa (2.30 v 2.81,  $p=208$ , 95% IC [-1.2939- .28822]).





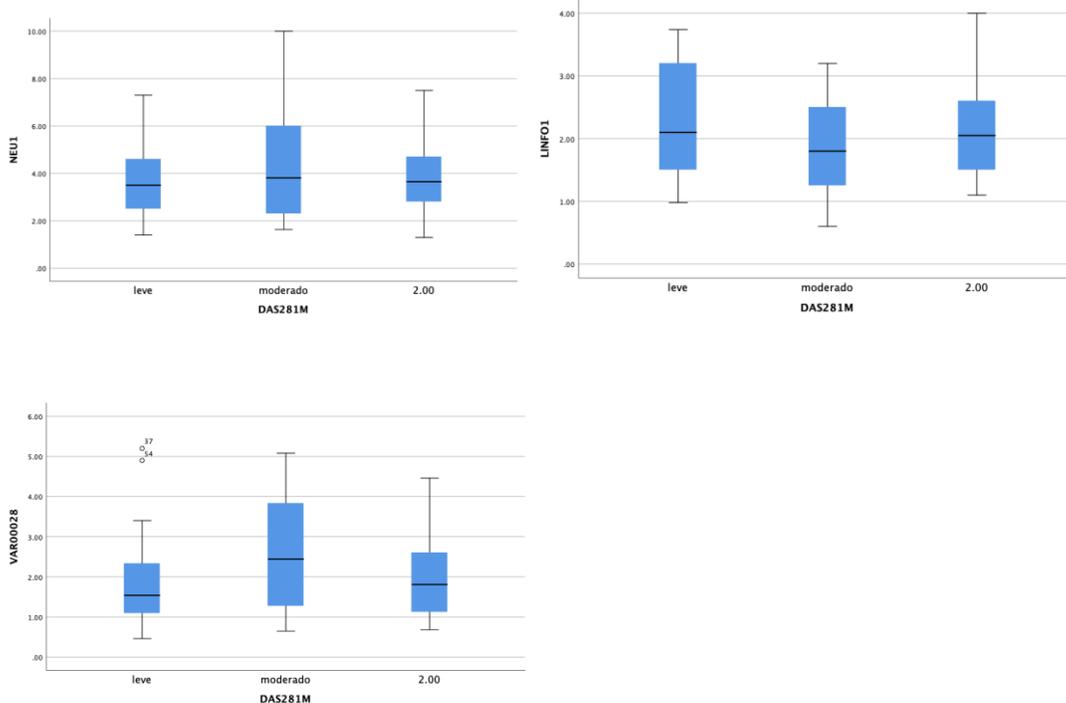
### III. SEGUNDA EVALUACIÓN (1 MES DE SEGUIMIENTO)

**Proteína C reactiva y Velocidad de Sedimentación.** Posterior al mes de tratamiento se evaluó la diferencia de medias entre los diferentes reactantes de fase aguda. La media tanto de la Velocidad de sedimentación como de la Proteína C reactiva fue de 22mm (rango de 1 a 49) y 3.12 mg/L (rango de 0.20 a 16.4) respectivamente. Al evaluar la diferencia de medias entre estos dos reactantes con las dos estrategias terapéuticas no se identificaron diferencias significativas (VSG: 19.6 versus 25.1,  $p=0.073$ , 95% IC y PCR 2.90 versus 3.31, 0.669, 95% IC) a pesar de que los valores fueron ligeramente mayores para la estrategia mediada por Abatacept. Al estratificar los casos acorde a la edad, aquellos casos que contaban con menos de 60 años mostraron valores de PCR mayores en comparación con los pacientes mayores (4.09 versus 1.92,  $p=0.022$ , 95% IC) situación que no se reflejó en los valores de VSG ( $p=0.253$ , 95% IC).

**Puntaje de severidad DAS28.** La media de puntaje DAS28 al mes de tratamiento fue de 3.12 (rango de 1.23 a 5.91), este puntaje fue semejante tanto en los pacientes menores de 60 años como aquellos casos mayores (3.1 versus 3.1, 0.977, 95% IC), al evaluar el puntaje acorde al tipo de tratamiento, el valor para aquellos que recibieron Tocilizumab fue de 3.0 en comparación con aquellos que recibieron Abatacept el cual fue de 3.2, sin mostrarse una diferencia de significancia estadística ( $p=0.402$ , 95% IC). Al evaluar la proporción de casos por severidad, a diferencia del momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes correspondieron a un puntaje severo ( $n=22$ , 39.3%) seguidos de aquellos con un puntaje moderado ( $n=17$ , 30.4%) y aquellos con un puntaje leve ( $n=17$ , 30.4%). Analizando la proporción de casos de severidad acorde al tipo de tratamiento, se identificó una mayor proporción de casos severos en el grupo de pacientes con Abatacept en comparación con Tocilizumab (13 casos (23.2%) versus 9 casos (16.1%), a diferencia de los casos moderados (9 casos versus 8 casos) y puntajes leves (8 casos (14.3%) versus 9 casos (16.1%)).

**Índice de Neutrófilos y Linfocitos.** La media de neutrófilos al mes de tratamiento fue de  $3.90 \times 10^3/\text{mm}^3$  en conjunto con la media de linfocitos la cual fue de  $2.1 \times 10^3/\text{mm}^3$  (rango de 0.6 a  $4.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). La media del puntaje de N/L al momento de la evaluación mensual fue de 2,15 (rango de 0.46 a 5.2). El conteo promedio de neutrófilos fue similar en los diferentes grados de severidad (DAS28 leve: media  $3.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , DAS28 moderado:  $4.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ , DAS28 severo:  $3.83 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) esto fue semejante con el valor de linfocitos cuya media fue semejante en los tres grados de severidad (DAS28 leve:  $2.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ , DAS28 moderado:  $1.93 \times 10^3/\text{mm}^3$ , DAS 28 severo:  $1,93 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). A diferencia de la evaluación basal, la

media del índice N/L fue mayor en los pacientes con tratamiento mediante Abatacept en comparación con aquellos con Tocilizumab (1.71 versus 2.54,  $p=0.015^{**}$ , 95% IC [-1.49 a -.1677]). Al evaluar las diferencias entre los valores al momento del inicio del tratamiento en comparación con aquellos evaluados al mes de tratamiento existió una diferencia considerable entre las medias del índice (2.57 versus 2.15 al mes de seguimiento,  $p=0.000$ , 95% IC).



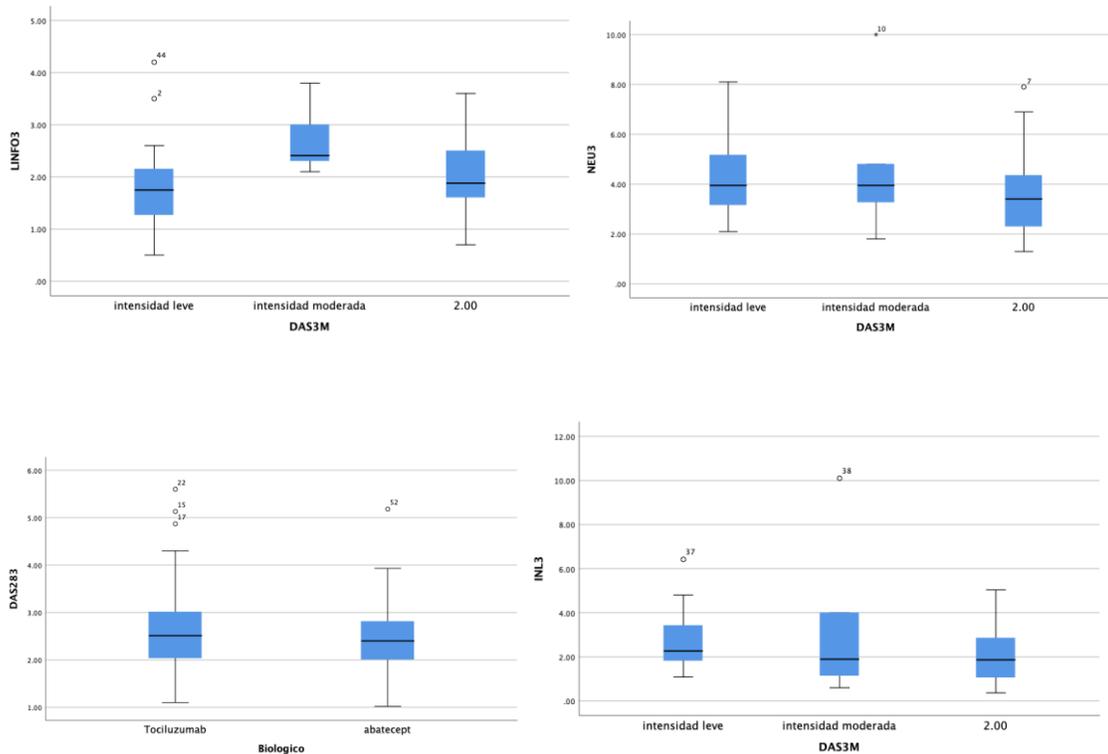
#### IV. TERCERA EVALUACIÓN (3 MESES DE SEGUIMIENTO)

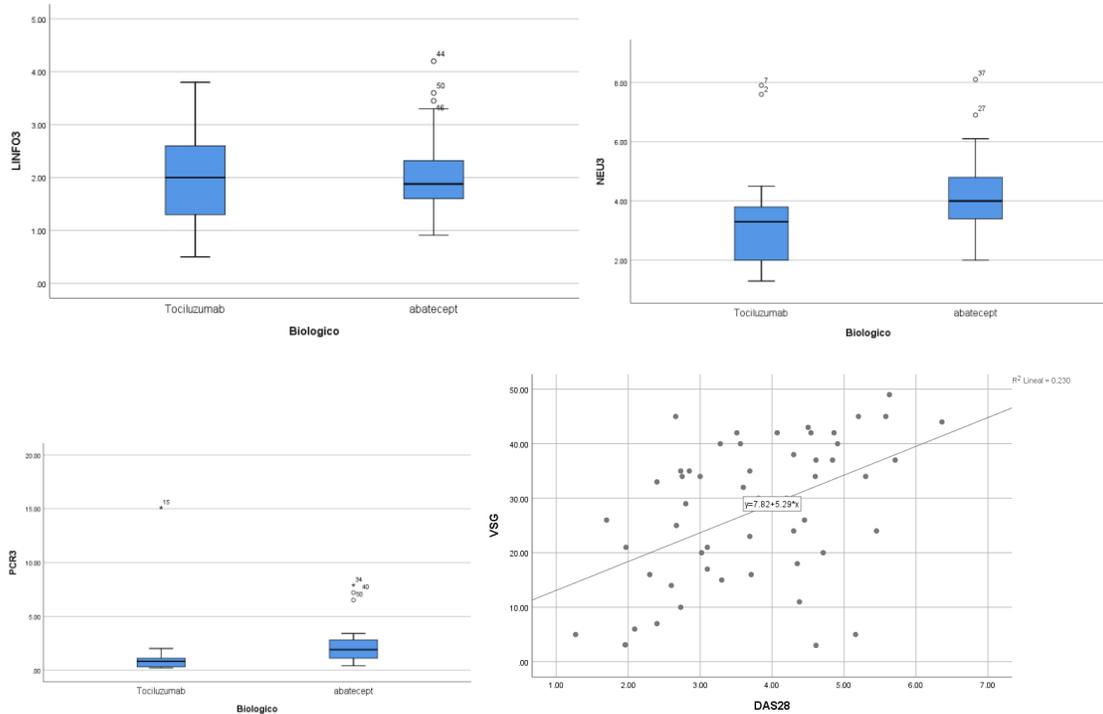
**Proteína C reactiva y Velocidad de Sedimentación.** La media de la velocidad de sedimentación globular al tercer mes de seguimiento fue de 18.7 mm (rango de 2 a 45), la media de proteína C reactiva fue de 1.86 mg/L (rango de 0.2 a 1.51), sin mostrarse una diferencia entre los valores al dividirse acorde a los dos grupos de edad (Media de Velocidad de sedimentación para menores de 60 años: 18.9 mm versus mayores de 60 años de 19.5 mm: valor de  $p= 0.824$ , 95% IC). Al comparar los dos reactantes de fase aguda con los dos tipos de tratamiento, aquellos casos que utilizaron Abatacept mostraron un incremento tanto en la Proteína C reactiva (2.28 versus 1.35) en comparación con los casos que utilizaron Tocilizumab (media de 1.35), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el caso de la PCR ( $p=0.014$ , 95% IC), pero no así para la Velocidad de sedimentación globular (valor de  $P=0.161$ , 95% IC).

**Puntaje de severidad.** Al evaluar el puntaje de severidad en la tercera evaluación, el 60.7% de los casos (n=34) correspondieron a una actividad severa, seguido de un 28.6% (n=16) de actividad leve y de un 10.7% (n=6) de actividad moderada. La media del puntaje fue ligeramente mayor en los casos de Tocilizumab en comparación con los casos de Abatacept (2.85 versus 2.52) sin ser esa diferencia estadísticamente significativa (p=0.161, 95% IC [-.15123 a 0.89051]). Al evaluar los puntajes DAS28 de las tres evaluaciones, los valores fueron más bajos tanto en el mes de tratamiento (puntaje promedio de 3.129) como a los tres meses de seguimiento (puntaje promedio de 2.699), siendo las diferencias entre los tres puntajes significativas (p=0.0000, 95%IC). Dividiendo los casos acordes al tipo de tratamiento tanto los casos de Abatacept como los casos de Tocilizumab mostraron diferencias significativas entre las mediciones basales, el primer mes como al tercer mes de seguimiento (p=0.000, 95% IC). Al evaluar la severidad acorde a los diferentes grupos de tratamiento, solo existió una diferencia considerable en los puntajes de intensidad moderada, los cuales se registraron en mayor medida en el grupo de Tocilizumab (n=4, 7.1% versus n=2, 3.6%) al igual que el grupo de Intensidad leve el cual fue en mayor medida en el grupo con Abatacept (10 casos (17.9%) versus 6 casos (10.7%). No se identificó una diferencia considerable entre las manifestaciones severas ya que se registraron 16 casos en el grupo de Tocilizumab (28.6%) y 10 casos en el grupo de Abatacept (32.1%).

**Índice de Neutrófilos /Linfocito.** La media de neutrófilos en el tercer mes de seguimiento fue de  $3.89 \times 10^3/\text{mm}^3$  (rango de 1.3 a  $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) con un conteo de linfocitos promedio de  $2.02 \times 10^3/\text{mm}^3$  (rango de 0.5 a  $4.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), sin identificarse una diferencia significativa entre los pacientes tanto menores como mayores de 60 años (p=0.647, 95%IC). Al analizar las diferencias entre el conteo de neutrófilos entre los tres puntos de evaluación, se encontró un menor rango en el tercer mes de seguimiento en comparación con la medición tanto al mes como basal (p=0.000, 95% IC), pero sin ser estas diferencias de relevancia clínica (media de neutrófilos basal:  $4.41 \times 10^3/\text{mm}^3$ , media de neutrófilos al mes  $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$  y media de neutrófilos a los tres meses:  $3.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). A diferencia del conteo de neutrófilos al evaluar el conteo linfocitario acorde a la severidad del DAS28, los casos que contaban con sintomatología severa demostraron una cifra menor de linfocitos ( $1.97 \times 10^3/\text{mm}^3$ , rango de 0.7 a 3.6) en comparación con los casos con intensidad moderada ( $2.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ , rango de 2.1 a 3.8). Considerando la diferencia en los tres puntos a evaluar y semejante al conteo de neutrófilos, el conteo de linfocitos también denotó una diferencia significativa en los tres puntos de evaluación (p=0.000, 95% IC.). Al utilizar la evaluación de ANOVA de una sola vía para identificar las diferencias entre los valores de linfocitos y neutrófilos acorde al puntaje de severidad, no se

identificó una diferencia significativa entre los diferentes grupos ( $p=0.197$  y  $p=0.116$  respectivamente). Al analizar tanto el conteo de linfocitos como de neutrófilos en el tercer mes de evaluación, no existió una diferencia significativa tanto para el tratamiento mediante Tocilizumab versus Abatacept ( $p=0.149$ , 95% IC [-1.6052 a 0.512] para el conteo de neutrófilos y  $p= 0.825$ , 95% IC [-0.49214 a 0.3392] para el conteo de linfocitos). La media del índice N/L al momento de la tercera evaluación fue de 2.36 (rango de 0.37 a 10.1), al analizar el valor acorde a la severidad los casos con intensidad leve mostraron un puntaje promedio de 2.69, a diferencia de aquellos con una severidad moderado los cuales presentaron un puntaje de índice de 3.2 y aquellos con síntomas severos el cual fue de 2.04. Al analizar la diferencia de medias de este puntaje con la estratificación por sintomatología no se identificó una diferencia significativa (ANOVA de una vía:  $F 1.854$ ,  $p= 0.167$ ). Al evaluar la diferencia de medias entre el índice en comparación con los casos de tratamiento mediante Tocilizumab en comparación con Abatacept no se identificó una diferencia significativa entre los dos grupos (2.01 versus 2.66,  $p=0.141$ , 95% IC)





## 7. CONCLUSIÓN

El presente estudio es uno de los pioneros llevado a cabo en la población mexicana en paciente con artritis reumatoide que inician terapia biológica, donde se busca correlacionar la respuesta al tratamiento mediante el índice neutrófilo/linfocito. En este estudio se pudo observar que hay una correlación directa entre el índice neutrófilo/linfocito y el índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) el cual ha sido validado ampliamente en estudios previos y estos también se correlacionan con los marcadores de inflamación; se observó que los dos índices (índice neutrófilo/linfocito y DAS-28) y los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) mostraron disminución cuando se comparó con los valores basales, al mes de tratamiento y 3 meses. Se apreció una mayor disminución de los parámetros medidos a los 3 meses de iniciada la terapia biológica y con predilección en los pacientes con actividad moderada. Estos índices y su asociación serán de utilidad a los médicos especialistas para evaluar la respuesta al tratamiento ya que dichos estudios de laboratorio se encuentran disponibles en las unidades médicas de primer, segundo y tercer nivel de atención y son fáciles de calcular a un bajo costo. Por lo anterior, el índice neutrófilo/linfocito es otra herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento con el uso de terapia biológica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. Int J Rheum Dis. 2015 Sep;18(7):731-5. doi: 10.1111/1756-185X.12582. Epub 2015 Apr 21.
2. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2016 Nov;19(11):1078-1082. doi: 10.1111/1756-185X.12805. Epub 2015 Dec 1
3. Neutrophil- and Platelet-to-Lymphocyte Ratios are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis, Haitao Fu Clin. Lab. 2015;61.
4. Neutrophil-lymphocyte ratio, pain perception, and disease activity score may serve as important predictive markers for sustained remission in rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2015 Dec 30;67(3):109-15. doi: 10.4081/reumatismo.2015.838.
5. Mervat Ismail Abd-Elazeem, Rabab Afify Mohamed, Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, The Egyptian Rheumatologist, 2017
6. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. Clin Chim Acta. 2008;395:27-31.
7. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. J Am Coll Cardiol. 2002;40(10):1761-8.

9. ANEXOS

I. ANEXO1

 <p>ISSSTE</p>	<p><b>CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.</b></p> <p><b>ISSETE</b></p> <p><b>SERVICIO DE REUMATOLOGIA.</b></p>	
---	--	---

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**Título del protocolo:** “EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO BIOMARCADOR DEL PRONÓSTICO DE RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN POBLACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE”.

Investigador principal: NOMBRE: ROBERTO RAFAEL ALVAREZ SAUCEDO  
TELÉFONO: 55 66303770 CORREO ELECTRÓNICO: rober\_alvarez@hotmail.com  
LOCALIZACIÓN (ADSCRIPCIÓN): SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL CMN 20 NOV.

Sede donde se realizará el estudio: CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL CMN 20 NOVIEMBRE.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Se le invita a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted decide participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica que requiere tratamiento farmacológico a largo plazo, con medicamentos que tienen múltiples efectos adversos, estos factores contribuyen a bajas cifras de adherencia a los esquemas terapéuticos recomendados para su manejo y control, lo cual puede llevar a desenlaces desfavorables y a mayor progresión de la enfermedad, por lo tanto, es fundamental tener conocimiento acerca de la adherencia de los mismos al tratamiento propuesto, ya que de esto dependerán muchas de las decisiones que se toman durante el manejo de esta condición.

## **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

Mediante la realización de una relación de sus glóbulos blancos en sangre, se estimará si usted responderá de una manera adecuada al tratamiento biológico en la Artritis Reumatoide.

## **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Con este estudio se pretende conocer que pacientes tendrán una respuesta completa al tratamiento con terapia biológica y con ello ofertar una mejor calidad de vida.

## **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio, antes de iniciar la terapia biológica prescrita por su médico Reumatólogo, se obtendrán muestras a los días 0-7-30 días con el objetivo de evaluar la relación entre sus glóbulos blancos (el índice neutrófilo linfocito), así como evaluar parámetros de inflamación en su sangre ( VSG, PCR); cabe mencionar que las muestras de sangre serán recabadas en el laboratorio de este centro médico y serán tomadas al momento de la toma de estudios correspondiente a la consulta externa. Al final del estudio se le mencionará al paciente el resultado de sus estudios y se evaluará de qué manera responde al tratamiento con terapia biológica.

## **5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

El participar en este estudio tiene un riesgo mínimo como es la aparición de equimosis o moretón en el sitio de la toma de la muestra, de acuerdo a la Ley General de Salud, ya que solo consiste en la obtención de muestras que son solicitadas de manera cotidiana para la evaluación de su enfermedad en consulta externa.

## **6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse del mismo en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. En caso de que usted no pueda cumplir con los compromisos contraídos en el presente estudio, el investigador podrá excluirlo del mismo informándole previamente los motivos. No recibirá remuneración económica por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada



\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

**II. ANEXO 4**

**AVISO DE PRIVACIDAD**

 <p>ISSSTE</p>	<p><b>CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.</b></p> <p><b>ISSETE</b></p> <p><b>SERVICIO DE REUMATOLOGIA.</b></p>	
---	--	--

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**Título del protocolo:** “EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO BIOMARCADOR DEL PRONÓSTICO DE RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN POBLACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE”.

Investigador principal: NOMBRE: ROBERTO RAFAEL ALVAREZ SAUCEDO  
TELEFONO: 55 66303770 CORREO ELECTRÓNICO: rober\_alvarez@hotmail.com  
LOCALIZACIÓN (ADSCRIPCIÓN): SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL CMN 20 NOV.

**Número de registro:** 178.2019

Sede donde se realizará el estudio: CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL CMN 20 NOVIEMBRE.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Se le invita a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted decide participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica que requiere tratamiento farmacológico a largo plazo, con medicamentos que tienen múltiples efectos adversos, estos factores contribuyen a bajas cifras de adherencia a los esquemas terapéuticos recomendados para su manejo y control, lo cual puede llevar a desenlaces desfavorables y a mayor progresión de la enfermedad, por lo tanto, es fundamental tener conocimiento acerca de la adherencia de los mismos al tratamiento propuesto, ya que de esto dependerán muchas de las decisiones que se toman durante el manejo de esta condición.

### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

Mediante la realización de una relación de sus glóbulos blancos en sangre, se estimará si usted responderá de una manera adecuada al tratamiento biológico en la Artritis Reumatoide.

### **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Con este estudio se pretende conocer que pacientes tendrán una respuesta completa al tratamiento con terapia biológica y con ello ofertar una mejor calidad de vida.

### **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio, antes de iniciar la terapia biológica prescrita por su médico Reumatólogo, se obtendrán muestras a los días 0-7-30 días con el objetivo de evaluar la relación entre sus glóbulos blancos (el índice neutrófilo linfocito), así como evaluar parámetros de inflamación en su sangre (VSG, PCR); cabe mencionar que las muestras de sangre serán recabadas en el laboratorio de este centro médico y serán tomadas al momento de la toma de estudios correspondiente a la consulta externa. Al final del estudio se le mencionará al paciente el resultado de sus estudios y se evaluará de qué manera responde al tratamiento con terapia biológica.

### **5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

El participar en este estudio tiene un riesgo mínimo como es la aparición de equimosis o moretón en el sitio de la toma de la muestra, de acuerdo a la Ley General de Salud, ya que

solo consiste en la obtención de muestras que son solicitadas de manera cotidiana para la evaluación de su enfermedad en consulta externa.

## 6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse del mismo en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. En caso de que usted no pueda cumplir con los compromisos contraídos en el presente estudio, el investigador podrá excluirlo del mismo informándole previamente los motivos. No recibirá remuneración económica por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

## 7. CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales recabados incorporados y tratados en el presente estudio y los que se tomen del expediente clínico del paciente, serán protegidos en beneficio del conocimiento médico, así como en su caso la NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico, en lo relativo a la confidencialidad de la información contenida en el mismo.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria, sin tener dudas al respecto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Es mi deseo y convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

**Testigo 2**

**Fecha**

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

---

**Firma del investigador**

---

**Fecha**