



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DEL
EFECTO DE METOTREXATO Y PLACEBO EN ENSAYOS
CLÍNICOS, EN LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS
REUMATOIDEA, MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR”: UN METANÁLISIS**

Proyecto de investigación para optar el título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

Presentado por:

Carola Andrea Solano Loza (0000-0002-8139-3453)

Asesor:

Luis Enrique Medrano García (0000-0001-5764-7882)

Lima – Perú

2021



RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 335 - DACMH-DAFCS-U. CIENTÍFICA-2021

Lima, 10 de mayo del 2021

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE METROTREXATO Y PLACEBO EN ENSAYOS CLÍNICOS, EN LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDEA, MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: UN METANÁLISIS"**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Segunda Especialidad**.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° **Aprobar** e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE METROTREXATO Y PLACEBO EN ENSAYOS CLÍNICOS, EN LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDEA, MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: UN METANÁLISIS"**, presentado por la alumna **CAROLA ANDREA SOLANO LOZA**, con N° de registro: **516-2019-POS15**.

ART. 2° **Nombrar** al docente Luis Medrano García, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.


Mg. **JORDI GRAU MONGE**
Director Académico
Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo

INDICE:

1.	Pregunta de Investigación	1
2.	Introducción	1
3.	Justificación	8
4.	Objetivos	9
	4.1 Objetivos Generales	9
	4.2 Objetivos Secundarios	9
5.	Materiales y Métodos	10
	5.1 Diseño del Estudio	10
	5.2 Diseño Muestral	10
	5.2.1 Población	10
	5.2.2 Criterios de Inclusión	10
	5.2.3 Criterios de Exclusión	11
	5.3 Muestreo	11
	5.3.1 Tipo de Muestreo	11
	5.4 Procedimientos del Estudio	12
	5.4.1 Preparación	12
	5.4.2 Tamizaje y Enrolamiento	12
	5.4.3 Recolección de Datos	12
	5.4.3.1 Cuestionario	13
	5.4.4 Supervisión y Monitoreo	14
	5.5 Variables del Estudio	14
	5.5.1 Operacionalización de las variables	14
	5.6 Procesamiento y Análisis Estadístico	15
	5.7 Tamaño de Muestra y Potencia Estadística	15
	5.8 Aspectos Éticos	16
6.	Limitaciones del Estudio	16
7.	Cronograma de trabajo	17
8.	Presupuesto	17
9.	Referencias Bibliográficas	19
10.	Anexos	23
	• Anexo 1	23
	• Anexo 2	26
	• Anexo 3	27
	• Anexo 4	30
	• Anexo 5	31

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los avances logrados por las investigaciones sobre ensayos clínicos sobre el efecto de Metotrexato y Placebo en Artritis Reumatoidea, en la progresión radiológica medida por Resonancia Magnética Nuclear durante el año 2019?

2. INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide por lo general se presenta en personas de edad entre 20 y 30 años, y en el Perú más del 1 por ciento de la población padece de esta enfermedad, y cada año se pronostican unos 100 nuevos casos según la Sociedad Peruana de Reumatología.

La Resonancia Magnética Nuclear – RMN – es una prueba que se maneja para evidenciar irregularidades en el tejido blando de las articulaciones, no sensibles a los rayos X, con lo cual se tiene un resultado que permite evidenciar la existencia de mayores desordenes debido a la enfermedad o si el procedimiento de tratamiento es positivo.

Sin embargo es posible evaluar la progresión radiológica medida por RMN en donde se haya estudiado el tratamiento de artritis reumatoide con una rama activa versus una rama metrotexate más placebo, para ver si existe diferencia significativa entre el compromiso articular a largo plazo entre ambos grupos de estudio. Según la Sociedad Radiológica de los Estados Unidos de Norteamérica, la aplicación de una RMN permite lograr perfiles detallados del cuerpo o de una sección del mismo. El espectro que se logra es sumamente amplio ya que permite visualizar no solo los huesos sino también los tejidos, ligamentos y revestimientos de tejido interiores y exteriores a las articulaciones.

Al llevar a cabo una investigación que examine la eficacia de una droga modificadora de la enfermedad reumatoidea (DMARD) o medicación biológica para el estudio de pacientes con artritis reumatoide, es necesario ubicar un grupo de pacientes que se encuentren recibiendo la droga activa y otro grupo que recibirá placebo. Por lo general estos estudios se catalogan como doble ciego, multicéntricos, de manera que, excepto casos muy aislados, ni el paciente, ni el médico tratante conocerán en qué rama farmacológica se encuentra el paciente.

Sin embargo hay que tomar en cuenta que el uso de placebo como parte de tratamientos, continua siendo controversial. Algunas investigaciones experimentales en las que se uso la medicación basal asociada a placebo, han sido rechazados por los institutos de ética o entidades como el Instituto Nacional de Salud.

En ese marco, el presente estudio tiene como propósito realizar un metanálisis, para examinar investigaciones sobre ensayos clínicos realizados, utilizando la resonancia magnética como instrumento de valoración de progresión de enfermedad (Artritis Reumatoide) en pacientes que estuvieron en la rama de droga activa versus aquellos que estuvieron en la rama placebo.

El metanálisis es una herramienta de investigación. Implica llevar a cabo una revisión sobre la producción de estudios previos realizados y publicados sobre un determinado tema. Las investigaciones de tipo metanálisis contribuyen al conocimiento del avance en la investigación de una problemática específica, permitiendo a la vez examinar el aporte diferenciado de los investigadores en cuanto el particular analisis de ella y los resultados. Ayuda de un modo claro a valorar los trabajos previos realizados, midiendo los avances logrado en términos de su profundidad, complejidad, variedad y calidad.

Desde luego, las radiografías han venido siendo a lo largo de los años la prueba más aprovechada para valorar el deterioro de las articulaciones en los casos de artritis reumatoide temprana y aún hasta nuestros días es prescrita por los especialistas. Sin embargo, con el tiempo y la aparición

de otras técnicas más eficientes ha perdido su baja efectividad cuando se ha tratado de ir más a fondo en los diagnósticos, pero especialmente en la localización de erosiones y para reconocer la sinovitis.

Esa situación dio pie para uso de otras pruebas como exámenes por ultrasonografía y la resonancia magnética. Esta última ha demostrado mayor precisión en la evaluación de edema óseo, ya reconocido como un marcador temprano de enfermedad. Narvaes J. A. (2006)¹. Pero se ha visto también que resulta efectiva para la detección especialmente de sinovitis activa en personas que aparentemente no presentan cambios razonables, siendo en consecuencia de gran ayuda para casos clínicos que no portan características fehacientes o que son anómalos.

“La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune y de etiología desconocida. Tiene como órgano de localización principal las articulaciones diartrodiales”. Baker Joshua F y col. (2016)². Como es ya conocido, sus efectos se muestran en la mayoría de los casos en severos estragos localizados en diversas articulaciones con deterioro articular paulatino, deformidad e impericia funcional, como cuando ocurren en pies y manos.

La artritis reumatoide se presenta preferentemente en las mujeres más que en los hombres, siendo las edades más frecuentes en adultos mayores de cuarenta o de sesenta años, pero es singularmente observable a cualquier edad, aunque dependiendo del tipo de AR las diferencias desaparecen. Baker Joshua F y col. et al. (2016)²

El avance logrado en cuanto la aplicación de las técnicas de imagen, como también el marcado desarrollo de medicamentos biológicos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, han permitido a los pacientes mejorar su calidad de vida, de ahí la importancia de evaluar el progreso de las investigaciones sobre el tema.

Una suerte de otras investigaciones han puesto énfasis en la Resonancia Magnética como un tipo de examen que permite detectar de forma precisa los cambios en la actividad de la enfermedad y, por tanto, valorar de forma más exacta la respuesta al tratamiento.

En el contexto de los ensayos clínicos en reumatología los pacientes pueden ingresar a la rama de medicación DMARD o de medicación biológica activa o a la rama placebo donde se hace la comparación con la medicación estándar (Metotrexato de forma habitual).

En cuanto los tratamientos, la mayoría de ellos buscan eliminar la inflamación e impedir el daño estructural articular, por ejemplo utilizando la radiología en manos y pies. Frente a ello, en el caso de las manos, la resonancia magnética ha permitido tener muchos más beneficios que el solo hecho de facilitar la evaluación del hueso cortical y medular, vanzando con la sinovia y las texturas blandas como los ligamentos y tendones, lo cual motiva un acucioso análisis, implantar un procedimiento de mejora adecuado y en general ayudar en optimizar la predicción de la enfermedad en los pacientes. Lisbona M. Pilar y col. (2006)³

Investigaciones como la de Lisbona M. Pilar y col. et al. (2006)³ y Mc Queen Fiona (2003)⁴ han mencionado que desde 1998 el grupo internacional MRI-OMERACT (siglas en inglés de Magnetic Resonance Imaging – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), ha contribuido de manera notable con sus investigaciones al desarrollo logrado en cuanto a sistemas de puntuación en Resonancia Magnética Nuclear RMN para la evaluación de la Artritis Reumatoide. El trabajo se enfocó en realizar evaluaciones semi-cuantitativas de AR en articulaciones de muñeca y metacarpo-falángicas.

En Australia, Ostergaard, Mikkel, (2002)⁵ en una serie de estudios realizados por el grupo – OMERACT– ^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18} presentó en abril del 2002, el sistema de puntuación OMERACT 2002 RAMRIS (siglas en inglés de Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring) como un comparador estándar de métodos nuevos o alternativos de RMN para la evaluación de cambios inflamatorios y destructivos en la AR de manos y muñecas. El Sistema RAMRIS (OMERACT 2002 RAMRIS) considera los siguientes parámetros:

El grupo – OMERACT – esta compuesto por una serie de investigadores que han evaluado la progresión de la artritis reumatoide medida por resonancia magnética entre pacientes que recibieron la rama de droga activa versus la rama placebo en estudios de investigación.

(Tabla 1) Sinovitis, Erosiones óseas, Edema óseo

TABLA 1. Definición, secuencias básicas, planos, áreas anatómicas y puntuación del sistema RAMRIS propuesta por el grupo de trabajo OMERACT^a

	Definición	Secuencias/plano	Áreas anatómicas	Puntuación/total
Sinovitis	Área del compartimento sinovial que muestra hiperseñal tras gadolinio	T1 antes y después de contraste/axial	2. ^o -5. ^o MCF, radiocubital distal, radiocarpiana, intercarpiana	Puntuación: 0 a 3, tercios del volumen máximo estimado de sinovial que capta contraste. Total: 0-21
Edema óseo	Lesión del hueso trabecular mal delimitada que muestra hiperseñal en T2 con supresión grasa/STIR y/o hiposeñal en T1	T2 con supresión grasa o STIR/coronal	Cabezas de 2. ^o -5. ^o MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1. ^o al 5. ^o MCP, radio y cúbito distal ^a	Puntuación: 0-3. 0: sin edema óseo; 1: edema que ocupa un 1-33% del volumen óseo; 2: edema que ocupa 34-66% del hueso; 3: edema que ocupa un 67-100% del hueso. Total: 0-69
Erosión	Lesión bien delimitada de localización yuxt-articular que muestra una pérdida de la hiposeñal normal de la cortical y de la hiperseñal del hueso trabecular en T1 visible en 2 planos con interrupción de la cortical visible en al menos 1 plano	T1 ^b /axial y coronal	Cabezas de 2. ^o -5. ^o MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1. ^o -5. ^o MCP, radio y cubito distal ^a	Puntuación: 0-10 (% de volumen que ocupa la erosión en el hueso). 0: sin erosión; 1: erosión que ocupa el 1-10% del hueso; 2: erosión que ocupa el 11-20% del hueso. Total: 0-230

^aEn el caso de los huesos largos, se mide desde la superficie articular hasta 1 cm en profundidad; los huesos del carpo se evalúan en su totalidad.

^bLa administración de contraste con gadolinio permite evaluar la actividad de la erosión por la presencia del pannus inflamatorio.

MCF: metacarpofalángicas; MCP: metacarpianos; 1F: primera falange.

Fuente: Sistema RAMRIS (OMERACT 2002 RAMRIS)

El aporte de estas investigaciones reside en haber expuesto el valor del método para obtener de forma más precisa el diagnóstico y la progresión de la Artritis Reumatoide, sin las limitaciones de la radiografía ni de la ecografía; sin embargo, la limitante del costo, que lo hace poco accesible a toda clase de pacientes y la duración del estudio, por lo que ambos factores hacen que no sea tan comúnmente empleado en la práctica del día a día.

Sin embargo, otro grupo de estudios publicados han revelado que dicho método ha sido empleado para la estimación del desenvolvimiento de la afección y así para hacer seguimiento a los pacientes que han participado en ensayos clínicos con el objetivo de evaluar si existe una diferencia significativa entre el grado de progresión de la enfermedad de los pacientes que

recibieron la droga activa (DMARD/ Biológicos) más Metrotexato versus aquellos pacientes que estuvieron en la rama placebo más Metotrexato.

Se ha encontrado una interesante producción de estudios a nivel mundial, principalmente del grupo – OMERACT – , que han evaluado la progresión de la artritis reumatoide medida por resonancia magnética entre pacientes que recibieron la rama de droga activa versus la rama placebo en estudios de investigación. La relación de investigaciones, integrantes del grupo y los trabajos realizados se encuentra detallada en el ANEXO 3.

El tratamiento de la Artritis Reumatoide desde las fases iniciales de manifestación es una decisión crítica y tiene que ver con la futura vida saludable de la persona que la padece . Según las guías ACR (2012)¹⁹. (ACR, de las siglas en inglés American College of Rheumatology), el objetivo del tratamiento de pacientes con AR establecida es tratar de menguar el trastorno o reducir la intensidad de la misma. Asimismo, los pacientes con AR establecida con signos y síntomas de actividad de enfermedad, a pesar del uso de un DMARDs (como monoterapia o en combinación incluyendo doble o triple terapia), deberían rotar el DMARD o recibir uno adicional. Otra opción para pacientes con AR establecida activa, a pesar del uso de un DMARD, es que se roten a biológicos o se añada dicha familia de medicamentos al tratamiento.

En el marco de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos en pacientes con AR establecida activa, a pesar del uso de un DMARD; el DMARD o biológico al cual se debería rotar o debería ser añadido, es reemplazado por la medicación de estudio. Por ello se tienen las siguientes ramas de tratamiento:

- MTX + Medicación de Estudio (a distintas dosis)
- MTX + Placebo

Se considera MTX en todas las ramas por ser éste el DMARD más comúnmente empleado.

Se considera una rama con placebo, al ser éste científicamente requerido y ello está alineado con las indicaciones de las agencias reguladoras como la FDA. de las siglas en inglés Food and Drug Administration) y EMA. (European Medicine Agency), se requiere una rama comparadora que contenga un DMARD más placebo de la droga en investigación.

Tradicionalmente el daño estructural en AR ha sido evaluado con Radiografía. En los últimos años nuevas técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y el ultrasonido vienen siendo usados y estan en aumento, como las medidas resultado en ensayos clínicos.

El trabajo de investigación de Alfaro, J. (2003)²⁰ encontró que en cuanto al estudio de la AR por imágenes, diversas publicaciones han mostrado que la resonancia magnética nuclear (RMN) tiene muchas ventajas en el diagnostico especialmente si se aprovecha en cuando son detectados sintomas de la enfermedad, lo que puede ayudar a iniciar terapias mas agresivas.

La RMN ha mostrado ser una herramienta sensible en la detección de lesiones inflamatorias (sinovitis y/o edema de médula ósea) y lesiones destructivas. Inclusive, la RMN puede detectar cambios erosivos con mayor sensibilidad que la radiografía convencional, en especial en estadios tempranos de la enfermedad. También ha sido reportada la relación que existe entre lesiones inflamatorias detectadas por RMN y el subsiguiente daño estructural. La RMN permite visualizar lesiones 6 a 12 meses antes que aparezcan en las placas radiográficas.

3. JUSTIFICACIÓN :

Como elementos de justificacion al presente estudio, debemos indicar que de forma rutinaria se utiliza la radiografía como método de diagnóstico y seguimiento en los pacientes con artritis reumatoide por su bajo costo, accesibilidad y rapidez de la prueba, sin embargo, es la Resonancia Magnética la que nos permite diagnosticar las enfermedades reumáticas inflamatorias con mayor precisión que con el uso de

la radiografía convencional, y también permite evaluar precozmente la aparición de lesiones, ayudando a establecer un pronóstico de la enfermedad y a cuantificar la actividad inflamatoria en un punto determinado de su evolución.

La evaluación por resonancia magnética articular en el seguimiento de los pacientes que han participado en un ensayo clínico, permitiría apreciar de mejor manera el desarrollo de la Artritis Reumatoide en los pacientes tratados con Metotrexate más placebo versus Metotrexate más droga estudiada.

En relación con lo anterior, existe una interesante producción de estudios donde se evalúa la progresión de la enfermedad en ambos grupos, lo que resulta de gran utilidad para lograr mapearla con una relativa confiabilidad; por eso la importancia de conocer cuantitativamente la serie de investigaciones enfocadas en la explicación de estos casos, donde se evalúen los resultados y avances en cuanto a la sensibilidad de los métodos para predecir los daños posibles ocasionados por la artritis reumatoide.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Conocer los avances en investigaciones centradas en evaluar el efecto a 6 meses de tratamiento con MTX más placebo en el daño estructural y la inflamación, detectadas por RMN en pacientes con AR establecida activa.

4.2 Objetivos Secundarios:

- Determinar la dimensión y el alcance de los estudios enfocados en evaluar los efectos del tratamiento con MTX en el daño estructural e inflamación encontradas por RMN en pacientes con artritis reumatoide activa.
- Evaluar las diferencias o incoherencias entre los diferentes estudios realizados y enfocados en examinar la sensibilidad de distintos métodos para medir el daño articular con distintas drogas de investigación.
- Señalar si las investigaciones realizadas han revelado la existencia de diferencias en la progresión de la enfermedad medida por resonancia magnética nuclear comparando las diferentes drogas que se hayan usado en los ensayos clínicos
- Mostrar si los estudios realizados han incidido en exponer si existe diferencia en la progresión de la enfermedad de acuerdo a la edad de los pacientes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

El estudio es observacional, descriptivo de corte transversal, de tipo metanálisis.

5.2. Diseño muestral

5.2.1 Población

Estará constituida por todos los estudios llevados a cabo durante los últimos 16 años centrados en investigar la problemática de la artritis reumatoide desde las pruebas realizadas para evaluar los efectos del tratamiento con MTX en el daño estructural e inflamación encontradas por RMN en pacientes con artritis reumatoide activa. Se considera en dicho universo los artículos que se encuentren indexados en:

- Medline (Ovid, PubMed) entre 1-May-2002 hasta 31-Ene-2018
- Cochrane Controlled Trial Register desde 1- May -2002 hasta 31-Ene-2018

5.2.2. Criterios de inclusión:

La selección de artículos sobre ensayos clínicos y otras publicaciones se llevará a cabo tomando en cuenta que, por cada resultado de la búsqueda, se incluirán las publicaciones que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios de inclusión:

- Artículo en idioma distinto al español o inglés.
- Tesis, artículos de revisión, cartas al editor, libros memorias de congresos o simposios
- Estudios en animales
- Resultados provenientes de estudios que no sean ensayos clínicos.

5.2.3 Criterios de Exclusión

Aquellas publicaciones hayan pasado la fase I pero que se vean afectadas por los criterios mencionados a continuación, serán excluidas, procediéndose a documentar dicha revisión:

- Diseños de estudio que no contemplen la rama de MTX + placebo.
- Diseños distintos al doble ciego.
- Resultados radiológicos que no usen el sistema RAMRIS (2002).
- Resultados RAMRIS de la mano no dominante.
- Artritis Reumatoide menor o igual a 6 meses de enfermedad
- Para los casos en los que existan múltiples publicaciones de un mismo estudio, se considerará aquella que tenga la información más completa. y actualizada.

5.3 Muestra:

Las investigaciones sobre ensayos clínicos enfocadas en la evaluación del Efecto de Metotrexato y Placebo en Ensayos Clínicos, en la Progresión Radiológica de Artritis Reumatoidea, Medida por Resonancia Magnética Nuclear, constiuyen la muestra del presente estudio. Siendo así, la unidad de estudio estará constituida por los trabajos originales a ser revisados e incluidos en la muestra. Se incluirán en la muestra los términos de búsqueda de aquellas publicaciones que describan el tratamiento previo con corticoides, DMARDs o biológicos, provenientes de artículos indexados en: Medline (Ovid, PubMed) desde 1-May-2002 hasta 31-Ene-2018 y en Cochrane Controlled Trial Register desde 1- May -2002 hasta 31-Ene-2018

5.4. Procedimientos del estudio

5.4.1 Preparación

El acceso a las fuentes de información está garantizado en la medida que solamente se requiere inscribirse con los proveedores de los motores de búsqueda para acceso a las publicaciones dentro de los temas seleccionados en el presente estudio. Para el registro de la data ha sido diseñada una Ficha de conteniendo los factores de estudio.

5.4.2 Tamizaje y enrolamiento

El acceso a los estudios no reviste inconvenientes anticipándose un buen margen de seguridad frente a la ocurrencia de cualquier tipo de evento adversos u errores que pongan en riesgo conseguir la información. habiéndose puesto el cuidado necesario para ceñirse a los factores de inclusión y exclusión. Se cuenta con la infraestructura informática y el acceso a las plataformas para el acceso seguro a las páginas y bases de datos.

5.4.3 Recolección de datos

El estudio seguirá las guías Cochrane (<http://www.cochrane.org>) y se seguirá un protocolo de búsqueda de artículos con determinados criterios de selección, evaluación de calidad, extracción de datos y análisis estadístico. Se realizará una búsqueda sistemática de artículos usando:

- Medline (Ovid, PubMed) desde 1-May-2002 hasta 31-Ene-2018
- Cochrane Controlled Trial Register desde 1- May -2002 hasta 31-Ene-2018

En los términos de búsqueda, se usarán palabras clave en inglés, tales como “Rheumatoid Arthritis”, “MRI”, “RAMRIS” y “randomized-controlled trial”.

Se obtendrán los datos de cada una de las publicaciones que pasaron la Fase II. Además, revisarán la calidad de las publicaciones sobre ensayos clínicos indexadas, y se examinará que cumplan el doble ciego, cálculo del sistema RAMRIS por personal entrenado y calificado, características basales similares entre los pacientes en la rama de MTX y placebo versus las otras ramas, así como el tiempo de tratamiento de MTX + Placebo de 6 meses o el manejo de las discontinuaciones.

Los estudios relacionados al propósito del presente estudio, serán ubicados y seleccionados en las bases de datos. A continuación se llevará a cabo en las bases de datos seleccionadas la ubicación de los estudios asociados con dicha rama. La herramienta Forest Plot facilitará el acceso conjunto a las fuentes de estimación puntual y de intervalo.

5.4.3.1. Cuestionario

Se utilizará una Ficha de recolección de información en la que se registrará: Nombre del autor o de los coautores, el año de realización del estudio, también el año de publicación, tiempo para aceptación de la publicación en meses, Tiempo desde la elaboración de la investigación hasta la publicación en años, Nombre de la revista, Idioma original del artículo, lugar donde se realizó el

estudio, e Instituciones que participaron en el estudio. (Ver Anexo 2). La ficha no ha requerido validación, ya que sigue la pauta de un estudio tipo metanálisis estándar.

5.4.4. Supervisión y monitoreo

Se llevará a cabo un monitoreo de la información registrada por la persona responsable del estudio, asegurando así el correcto registro de información durante la conducción del estudio. Por ejemplo, el monitoreo de los motores de búsqueda seleccionados será una tarea cuidadosa y permanente de la investigadora, ya que cualquier sesgo generado por fallas en la búsqueda y sistematización en la base de datos a crear puede significar un riesgo en la investigación a realizar.

5.5. Variables del estudio

Se considerarán como variables de estudio los terminos de búsqueda que se encuadren dentro de los siguientes factores:

- Resonancia magnética nuclear
- Artritis reumatoide Establecida: Duración de enferm medad mayor o igual a 6 meses
- Rama activa de tratamiento de artritis reumatoide
- Rama placebo de tratamiento de artritis reumatoide

5.5.1 Operacionalización de las variables

La definición y características de las variables se pueden visualizar en la matriz de operacionalizacion de variables.(Ver Anexo 1)

5.6 Procesamiento y análisis estadístico

Se considerarán los modelos de efecto aleatorio de DerSimonian y Laird para los datos, lo que permite examinar tanto la variación intra como inter estudios. La heterogeneidad entre estudios se evaluará con la estadística Q, que será considerada como significativa si $p < 0.10$).

Para el posible sesgo de publicación se usarán las pruebas de Begg y Egger. Para el análisis estadístico descriptivo (obtención de frecuencias y porcentajes) se usará el programa STATA versión 10.0.

Se elaborarán tablas y gráficos para presentar los resultados y se graficará las redes de investigación existentes en el tema incluyendo nombres de los investigadores, publicaciones y año de publicación.

5.7 Tamaño de la muestra y potencia estadística

Como se ha descrito, la muestra estará constituida por las investigaciones sobre ensayos clínicos enfocados en la evaluación del Efecto de Metotrexato y Placebo en Ensayos Clínicos, en la Progresión Radiológica de Artritis Reumatoidea, Medida por Resonancia Magnética Nuclear. Las unidades muestrales del estudio, llamense estudios sobre el valor de la resonancia magnética nuclear en el contexto del presente estudio, tienen el carácter de ser homogéneas en el conjunto de la muestra y están claramente delimitadas en el tamaño elegido, y serán extraídas de fuentes confiables determinados por las investigaciones seleccionadas en Medline (Ovid, PubMed) desde 1-May-2002 hasta 31-Ene-2018, Cochrane Controlled Trial Register desde 1-May-2002 hasta 31-Ene-2018. Estamos asumiendo de forma coherente y conceptualmente, en consecuencia que los supuestos de confiabilidad y validez propios de los trabajos seleccionados, le dan a nuestro juicio, pertinencia y legitimidad al presente estudio.

5.8 Aspectos Éticos

Como el estudio consiste en una revisión sistemática de investigaciones tipo ensayos clínicos llevadas a cabo, el contacto será con publicaciones y no con pacientes afectados por artritis reumatoide. En tal sentido los derechos de las personas o la confidencialidad de sus datos no se verán afectados pues han sido filtrados por las investigaciones centradas en analizar dichos casos. Además, por la naturaleza del estudio la investigación no significará la posibilidad de perjuicio alguno a las personas pues abordarar fuentes de informacion en bases de datos, y esto se debe al anonimato en que los investigadores procedieron a su recolección y nosotros a su evaluación. En consecuencia, bajo ese mismo alcance será respetados la confidencialidad e identidad de los investigadores.

La investigación será evaluada y autorizada por el Comité Institucional de Etica en Investigación de la Universidad Científica del Sur y aprobada por la Direccion Academica de la Carrera de Medicina Humana así del Coordinador de Investigación de la misma.

6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Al realizarse un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, no se podrá establecer asociaciones temporales.
- Al ser un estudio transversal, el estudio dependerá del registro de los datos estipulados en los artículos de investigación, es de anticipar que no se podrá contar con todas las variables en todos los artículos.

7 CRONOGRAMA

Actividad	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Revisión Bibliográfica	X	X			
Elaboración del Protocolo Elaboración de base de Datos		X			
Revisión			X	X	
Aprobación del protocolo				X	
Tramites SAED				X	X
Expedición del Titulo de 2da Especialidad					X

8 PRESUPUESTO Y FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Todos los gastos que se generen serán asumidos la responsable del proyecto.

Descripción	Monto S/.
Impresiones	100.00
Material de Escritorio	100.00
Servicio de búsqueda en bases de datos	500.00
Servicios de transporte	200.00
Comunicaciones	100.00
TOTAL	1000.00

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narvaez García, José Antonio (2009), Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz ,Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari de Bellvitge, Le Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
2. Joshua F Baker, Philip G Conaghan, Paul Emery, Daniel G Baker, Mikkel Ostergaard. (2016) Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis.UK.
3. Lisbona, M. Pilar, Maymó Joan y Carbonell Jordi. (2007) Resonancia magnética de la mano en la artritis reumatoide. Revisión de la metodología y la utilidad en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico. Reumatol Clin. España.
4. Fiona McQueen, Marissa Lassere, John Edmonds, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. J Rheumatol 2003;30;1387-1392
5. Mikkel Ostergaard, Charles Peterfy, Philip Conaghan, OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. J Rheumatol 2003;30;1385-1386
6. Joshua F Baker, Philip G Conaghan et al. Development and Validation of Modified Disease Activity Scores in Rheumatoid Arthritis: Superior Correlation With Magnetic Resonance Imaging–Detected Synovitis and Radiographic Progression. Dec 2013. UK

7. Paul Emery, Roy Fleischmann, De'sire'e van der Heijde, Edward C. Keystone, Mark C. Genovese, Philip G. Conaghan, Elizabeth C. Hsia, Weichun Xu, Anna Baratelle, Anna Beutler, and Mahboob U. Rahman. The Effects of Golimumab on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis Results of Randomized Controlled Studies of Golimumab Before Methotrexate Therapy and Golimumab After Methotrexate Therapy. May 2011. United States.
8. M Ostergaard, J Edmonds, F McQueen, C Peterfy, M Lassere, B Ejbjerg, P Bird, P Emery, H Genant, P Conaghan. An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. 2005. Denmark.
9. Espen A. Haavardsholm, Et al, Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting, 30 Nov 2005, United States.
10. B Kuriya, E V Arkema, V P Bykerk, E C Keystone. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Feb 2014. Canada
11. E A Haavardsholm, M Ostergaard, H B Hammer, P Boyesen, A Boonen, D van der Heijde, T K Kvien. Monitoring anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. Feb 2014. Norway
12. Mikkel Ostergaard, Charles Peterfy, Philip Conaghan, Fiona McQueen, Paul Bird, Bo Ejbjerg, Ron Shnier, Philip O'Connor, Mette Klarlund, Paul Emery, Harry Genant, Marissa Lassere and John Edmonds. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic

- Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. 2003. Denmark
13. Fiona McQueen, Marissa Lassere, John Edmonds, Philip Conaghan, Charles Peterfy, Paul Bird, Philip O'connor, Bo Ejbjerg, Mette Klarlund, Neal Stewart, Paul Emery, Ron Shnier, Harry Genant, And Mikkel Østergaard. Omeract Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary Of Omeract 6 Mr Imaging Module. 2002. New Zeland
 14. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. 2010. United States
 15. Emery P, van der Heijde D, Ostergaard M, et al. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. 2011. Austria
 16. Baker JF, Conaghan PG, Smolen JS, et al. Development and validation of modified disease activity scores in rheumatoid arthritis: superior correlation with MRI synovitis and X-ray progression. 2014. Denmark
 17. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. 2009. United States
 18. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III

randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; United States

19. Hochberg, Marc C., D. Altman, Roy, Toupin Karine, Benkhalt María, Guyatt, Gordon, Mcgowan, Jessie, Towheed, Tannveer, Welch, Vivian, Wells, George And Peter Tugwell, Singh, jasvinder A., Furst, Daniel E., Bharat, Assem(2012) Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625–639.
20. Alfaro José, (2003) En busca de un Diagnóstico Temprano para Artritis Reumatoide, *Rev. Peru. Reumatología*; 9 (1):55-59, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima Perú

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALAS DE MEDICIÓN	INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Avances en investigación sobre evaluación del efecto de MTX y placebo en ensayos clínicos, en la progresión radiológica de AR, medida por RMN	Nombre autor	Cualitativa politomica	Nominal	Número de autores	Ficha de recolección de datos
	Lugar donde se realizó el estudio	Cualitativa politomica	Nominal	Número de estudios por lugares de realización	
	Año de realización del estudio	Cuantitativa continua	De razón	Número de publicaciones por año de realización	
	Año de publicación	Cuantitativa continua	De razón	Número de publicaciones según años	
	Tiempo para aceptación de la publicación	Cuantitativa continua	De razón	Promedio en meses	
	Instituciones participantes	Cualitativa politomica	Nominal	Número de instituciones participantes	

	Tiempo desde la elaboración de la investigación hasta la publicación	Cuantitativa continua	De razón	Promedio en meses desde la elaboración hasta publicación del artículo	
	Nombre de la revista	Cualitativa politomica	Nominal	Número de revistas por nombre	
	Idioma original del artículo	Cualitativa politomica	Nominal	Número de revistas en Inglés y Español	

ANEXO N°2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres del autor o de los coautores _____

Año de realización del estudio _____

Año de publicación _____

Tiempo para aceptación de la publicación en meses _____

Tiempo desde la elaboración de la investigación hasta la publicación en años

Nombre de la revista _____

Idioma original del artículo _____

Lugar donde se realizó el estudio _____

Instituciones participantes _____

¡Muchas gracias!

ANEXO 3: RELACIÓN DE INVESTIGADORES QUE CONFORMAN EL GRUPO – OMERACT –

<p>1. Baker, Joshua, Conaghan, Philip G, Emery, Paul, Baker, Daniel G, Ostergaard. Mikkell (2016) Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis. UK.</p>
<p>2. Baker, Joshua F, Conaghan, Philip G (2013) Development and Validation of Modified Disease Activity Scores in Rheumatoid Arthritis: Superior Correlation With Magnetic Resonance Imaging–Detected Synovitis and Radiographic Progression. UK.</p>
<p>3. Emery, Paul, Fleischmann, Roy, Van der, De´sire´e, Heijde, Edward. Keystone, Mark Genovese, C, Conaghan, Philip, Hsia, Elizabeth C, Weichun Xu, Elizabeth, Baratelle, Anna, Beutler, Anna and Rahman, Mahboob U.. (2011) The Effects of Golimumab on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis Results of Randomized Controlled Studies of Golimumab Before Methotrexate Therapy and Golimumab After Methotrexate Therapy. United States.</p>
<p>4. Ostergaard, M, Edmonds, J, McQueen, F, Peterfy, C, Lassere, M, Ejbjerg, B, Bird, Emery, P, Genant, H, Conaghan P, (2005) An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. 2005. Denmark.</p>
<p>5. Espen A. Haavardsholm, Et al, Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting, United States.</p>
<p>6. Kuriya, B, Arkema, E V, Bykerk, V P, Keystone E C (2014) Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent</p>

<p>in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Canada.</p>
<p>7. Haavardsholm, E A, M Ostergaard, M, Hammer, H B, Boyesen, P, Boonen, A, Van der Heijde, D, Kvien, T K (2014) Monitoring anti-TNFa treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. Norway.</p>
<p>8. Ostergaard, Mikkel, Peterfy, Charles, Conaghan, Philip, McQueen, Fiona, Bird, Paul, Ejbjerg, Bo, Ron Shnier, O'Connor, Philip, Klarlund, Mette, Emery, Paul, Genant, Harry, Lassere Marissa, and Edmonds. John (2003) OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. Denmark.</p>
<p>9. Mcqueen, Fiona, Lassere, Marissa, Edmonds, John, Conaghan, Philip, Peterfy, Charles, Bird, Paul, O'connor, Philip, Ejbjerg, Bo, Klarlund, Mette, Stewart, Neal, Emery, Paul, Shnier, Ron, Genant, Harry, And Ostergaard. Mikkel, (2002) Omeract Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary Of Omeract 6 Mr Imaging Module. New Zeland.</p>
<p>10. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. (2010) Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. United States.</p>

11. Emery P, van der Heijde D, Ostergaard M, et al. (2011) Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. Austria.
12. Baker JF, Conaghan PG, Smolen JS, et al. (2014) Development and validation of modified disease activity scores in rheumatoid arthritis: superior correlation with MRI synovitis and X-ray progression. Denmark.
13. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. (2009) Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. United States.
14. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, et al. (2010) Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, United States.

ANEXO N°4: Resolución Directoral Académica

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 335 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2021

Lima, 10 de mayo del 2021

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **“AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE METROTREXATO Y PLACEBO EN ENSAYOS CLÍNICOS, EN LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDEA, MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: UN METANÁLISIS”**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Segunda Especialidad**.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar e inscribir el proyecto de tesis titulado: **“AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE METROTREXATO Y PLACEBO EN ENSAYOS CLÍNICOS, EN LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDEA, MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: UN METANÁLISIS”**, presentado por la alumna **CAROLA ANDREA SOLANO LOZA**, con N° de registro: **516-2019-POS15**.

ART. 2° Nombrar al docente Luis Medrano García, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

Mg. JORDI GRAU MONGE Director Académico Carrera de Medicina Humana




ANEXO N°5: Aprobación Comité de Ética

CONSTANCIA N° 074-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **516-2019-POS15**

Título: Avances en investigación sobre evaluación del efecto de metotrexato y placebo en ensayos clínicos, en la progresión radiológica de artritis reumatoidea, medida por resonancia magnética nuclear: un metanálisis

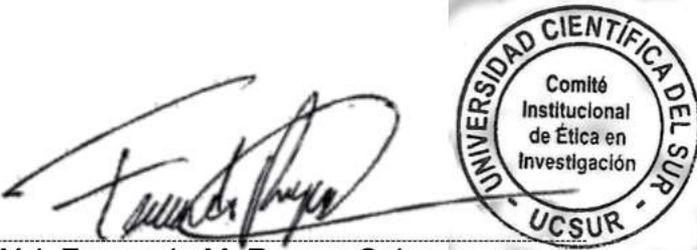
Investigador(a): **Carola Andrea Solano Loza**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 16 de setiembre del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 17 de marzo de 2020



Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación