



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

Factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un hospital EsSalud del Perú, 2019-2024

Risk factors for severe opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis receiving biological treatment in an EsSalud hospital in Peru, 2019-2024

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y  
TROPICALES

AUTOR

BRUNO CARLOS MINAYA GAVILAN

ASESOR

LUIS RICARDO ILLESCAS MUCHA

LIMA – PERÚ

2025

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MINAYA GAVILAN BRUNO CARLOS

Pertencientes al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**, autor del proyecto de investigación titulado: **Factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un hospital EsSalud del Perú, 2019-2024**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.

En calidad de docente ( asesor ) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	ILLESCAS MUCHA LUIS RICARDO	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **24%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3385718984**; fecha de entrega: **24-10-2025**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: Lima 25 de mayo del  
2026



Firma del asesor

.....  
**DR. LUIS RICARDO ILLESCAS MUCHA**  
 CMP. 16561 RNE. 6516 - 22369  
 Coordinador de la Univ. Peruana Cayetano Heredia  
 SEDE HNGAI

Nº DNI: 08240276 .....

ORCID: 0000-0001-9050-0241

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide es una de las patologías cuya prevalencia ha ido en aumento en los últimos años y aunque las opciones de tratamiento son más amplias en la actualidad, estas parecen repercutir significativamente en el sistema inmune de los pacientes, predisponiéndolos al desarrollo de infecciones oportunistas de gravedad.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un hospital EsSalud del Perú, 2019-2024. **Material y Método:** El diseño de estudio será de casos y controles anidado a una cohorte retrospectiva y la población estará conformada por pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico y que desarrollaron alguna infección oportunista en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024. La técnica será documental y el instrumento una ficha de recolección de datos. **Plan de análisis:** Se utilizará la prueba chi cuadrado, Odds Ratio (OR) y la regresión logística (ORa), con un nivel de confianza del 95%.

**Palabras clave:** infecciones oportunistas, factores de riesgo, artritis reumatoide (AR), tratamientos biológicos (DeCS), rituximab.

### 3. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una patología crónica que ocasiona inflamación en las articulaciones (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el año 2019 se han registrado 18 millones de casos, cerca del 70% son mujeres y el 55% mayores de 55 años (2). Esta enfermedad afecta entre el 0.3% y el 1.2% de la población mundial, con variaciones que parecen subyugarse al país y la etnia. En Latinoamérica, alrededor del 0.2% y el 0.5% de personas adultas padecen la enfermedad (3); mientras que, en Perú, cada año se diagnostican más de 100 casos nuevos de AR, lo que refleja la importancia de la detección temprana y el tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes (4).

La AR no presenta una cura definitiva, pero los avances en los tratamientos han mejorado de manera notable los resultados de quienes la padecen (5). En el pasado, las opciones terapéuticas para la AR eran restringidas y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) junto con los glucocorticoides constituían el abordaje principal. Sin embargo, a finales del siglo XX, los esquemas de tratamiento se diversificaron al incorporar lo que hoy conocemos como fármacos biológicos (6). Estos han favorecido su evolución; no obstante, su efecto inmunosupresor ha demostrado aumentar el riesgo de infecciones oportunistas (IO) graves, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, infecciones micobacterianas no tuberculosas, herpes zóster, entre otras (7,8). Por esa razón, es imprescindible identificar los factores de riesgo para severidad de IO en pacientes con AR que reciben tratamiento biológico, ya que solo así se puede distinguir a la población vulnerable y establecer acciones preventivas y de mitigación. A continuación, se presentan los antecedentes más relevantes sobre este tema.

Takabayashi et al. en el 2022 (9) mostraron que las tasas de incidencia por cada 100 personas-año para las IO fueron: neumonía por *Pneumocystis jirovecci* 0,14, tuberculosis 0,14, infección por micobacterias no tuberculosas 0,09 y herpes zóster 2,40. Todas las IO tuvieron una mayor incidencia en personas mayores de 65 años. León et al. en el 2019 (7), identificaron que la incidencia global de IO fue de 23,2 casos por 100 personas-año. Los factores asociados fueron: el uso de corticoesteroides (HR=2,17; p=0,004) y menor recuento de linfocitos (HR=0,99; p=0,005). Lau et al. en el 2018 (10), identificaron que las tasas de infecciones graves u oportunistas fueron de 1,22 por cada 100 pacientes-año en el grupo concurrente, y de 0,98 por cada 100 pacientes-año en el grupo que solo recibió tratamiento biológico.

Para contextualizar mejor la problemática, se desarrollará el siguiente marco teórico. La AR es una enfermedad autoinmune sistémica. Inicia con una inflamación de las articulaciones periféricas menores, comúnmente simétrica que puede progresar hasta afectar articulaciones proximales. Esta inflamación conlleva a la destrucción de la articulación con pérdida de cartílago y erosiones óseas (11,12). El tratamiento de la artritis reumatoide incorporó los fármacos antirreumáticos sintéticos (DMARD convencionales), los cuales dieron paso a los fármacos biológicos (bDMARD), que consisten en anticuerpos monoclonales y receptores genéticamente modificados para atacar mediadores específicos de la inflamación (13,14). Las clases de bDMARD disponibles en la actualidad para AR incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), el inhibidor de la coestimulación CD80/CD86 abatacept, los inhibidores de la interleucina-6 (IL-6), el fármaco depletor de CD-20 rituximab y un anticuerpo dirigido contra la interleucina-1 (anti-IL1) (6,15). Aunque los bDMARDs

ofrecen beneficios en la severidad y recaídas del cuadro clínico, pueden activar mecanismos que favorecen la inmunosupresión, conllevando a un mayor riesgo de infecciones (7,16,17). Las infecciones oportunistas se producen cuando se debilitan las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas, permitiendo que un microorganismo que normalmente es poco virulento cause una infección (18,19). Los sitios más afectados son las vías respiratorias, el tracto urinario, así como la piel y los tejidos blandos (20,21). Los factores que incrementan el riesgo de infecciones graves incluyen la edad avanzada, comorbilidades, pacientes inmunológicamente deprimidos, la actividad de la enfermedad, menor recuento de linfocitos y el uso de fármacos como glucocorticoides (22,23). Además, los inhibidores del TNF y de la cinasa Janus (JAK) aumentan la severidad de las infecciones oportunistas, siendo dependiente del tipo de medicamento y factores del paciente (edad y las comorbilidades) (24,25).

Ante lo expuesto, la importancia de este estudio radica en su capacidad para proporcionar una comprensión más profunda sobre los factores de riesgo para IO graves en pacientes con AR que reciben tratamiento biológico, pues su delimitación permitirá reducir las brechas de conocimiento que existen alrededor de la temática (diferentes factores por país), orientar estrategias de prevención y personalizar los abordajes, disminuyendo el riesgo de complicaciones, mejorando en paralelo el bienestar individual y social. Por lo mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son los factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú, 2019-2024?

#### 4. OBJETIVOS

##### **Objetivo general:**

Determinar los factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú en el periodo 2019-2024.

##### **Objetivos específicos:**

- Precisar si el sexo femenino, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus II y enfermedad pulmonar crónica incrementan el riesgo de infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú en el periodo 2019-2024.
- Establecer si la duración del uso del biológico  $\geq 6$  meses, uso de corticoesteroides, inmunoglobulina  $< 600$  mg/dL y uso de Dmards convencionales aumentan las probabilidades de desarrollar infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú en el periodo 2019-2024.

#### 5. MATERIAL Y MÉTODOS

a) **Diseño del estudio:** Casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva.

b) **Población:** Pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron alguna infección oportunista que reciben tratamiento biológico en los servicios de Consulta Externa y/o Hospitalización de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024.

**Ubicación espacial:** El estudio se ejecutará en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, perteneciente al seguro social (EsSalud) y ubicado en Jirón García Naranjo 840, La Victoria 13

**Ubicación temporal:** La recolección de datos se realizará en el periodo de marzo-abril del 2026.

### **Criterio de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

**Grupo caso:** *Pacientes con artritis reumatoide e infección oportunista grave*, en particular neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, neumonía por *Mycobacterium tuberculosis*, infección por *Mycobacterium avium complex*, *micobacterium abscessus* o *mycobacterium kansasii*, herpes zóster, citomegalovirus o infecciones micóticas, como candidiasis, aspergilosis o criptococosis. La infección oportunista se definirá como la invasión o multiplicación de microorganismos, que en condiciones normales presentan una nula o escasa capacidad patogénica, pero que pueden generar una enfermedad clínicamente significativa en pacientes con alteraciones del sistema inmunitario; mientras que la infección oportunista grave se conceptualizará como aquella que precisó de hospitalización y medicación intravenosa, o que determinó la muerte del paciente (22).

- Pacientes  $\geq 18$  años, de ambos sexos y atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento biológico durante al menos seis semanas antes de la aparición de la infección oportunista (26) y cuyos datos figuren en los registros institucionales de tratamiento biológico.

- Pacientes cuyas historias clínicas electrónicas se encuentren completas.

**Grupo control:** *Pacientes con artritis reumatoide e infección oportunista no grave.*

Si bien esta cohorte, no requiere hospitalización, acude a consulta externa o emergencia por las molestias que ocasiona la infección oportunista. Como resultado, su atención ambulatoria o de emergencia queda registrada en la historia clínica, y se realiza un seguimiento para evaluar su evolución y respuesta al tratamiento. Por tanto, el grupo será identificado con ayuda de los registros clínicos electrónicos.

- Pacientes  $\geq 18$  años, de ambos sexos y atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024.

- Pacientes que hayan recibido tratamiento biológico durante al menos seis semanas antes de la aparición de la infección oportunista (26) y cuyos datos figuren en los registros institucionales de tratamiento biológico.

- Pacientes cuyas historias clínicas electrónicas se encuentren completas.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con colitis ulcerosa.
- Pacientes a los que se les prescribió más de dos tratamientos biológicos debido a una segunda patología reumatológica y oncológica.

**c) Muestra**

**Descripción de Unidades de Análisis y de muestreo**

Unidades de análisis: Pacientes con artritis reumatoide e infección oportunista que recibieron tratamiento biológico en los servicios de Consulta Externa, emergencia y/o hospitalización de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024.

Unidades de muestreo: Historias clínicas electrónicas de los pacientes con artritis reumatoide e infección oportunista que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

### **Tamaño Muestral**

La muestra se calculará con la fórmula para estudios de casos y controles, considerando un 99 % de confianza y 80 % de potencia estadística. Se tomará como referencia el estudio de Gottenberg (27), que reporta una prevalencia del 32.8 % de infección oportunista grave en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, con una relación de 1:1 entre los grupos. De esta manera la muestra estará compuesta por 174 pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento biológico, de ellos, 87 conformarán el grupo caso (enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista grave) y 87 el grupo control (enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista no grave).

Mayores especificaciones en Anexo 1

### **Definición de Marco muestral**

El muestreo será probabilístico mediante la técnica de aleatorio simple. Se generarán dos listas en Excel con la población total según las historias clínicas: una para el grupo caso y otra para el grupo control. Luego, con la función "aleatorio.entre", se seleccionarán 87 pacientes de cada grupo, obteniendo una muestra total de 174 pacientes.

### **d) Definición operacional de variables**

#### **Variable Dependiente**

Infección oportunista: Se considerará a la neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, infección por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*,

*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, herpes zóster, citomegalovirus o infecciones micóticas, como candidiasis, aspergilosis o criptococosis.

### **Variable Independiente**

Factores de riesgo para gravedad de la infección:

Factores epidemiológicos (sexo femenino, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica) y clínicos (duración de tratamiento biológico  $\geq 6$  meses, conteo absoluto de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ , inmunoglobulina  $< 600 \text{ mg/dL}$  y uso de Dmards convencionales). Mayores especificaciones en Anexo 2

#### **e) Procedimientos y técnicas:**

La técnica de recolección será documental y el instrumento una ficha de recolección de datos, la cual estará constituida de la siguiente manera:

Sección I Datos generales: En este apartado se recopilarán datos como la edad, sexo, estado civil, grado de instrucción, tipo de medicamento biológico y grupo farmacológico del medicamento biológico.

Sección II Factores de riesgo epidemiológicos: En esta sección se recopilará información sobre aquellas características epidemiológicas que según la evidencia científica incrementan el riesgo de infecciones oportunistas graves, como sexo femenino, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica.

Sección III Factores de riesgo clínicos: En esta sección se recopilará información sobre aquellas condiciones clínicas que según la evidencia científica incrementan el riesgo de infecciones oportunistas graves, como tiempo de uso de biológico  $\geq 6$  meses, conteo absoluto de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ , inmunoglobulina  $< 600 \text{ mg/dL}$  y uso de corticoesteroides.

Sección IV Infección oportunista: En esta sección se dividirán los grupos de estudio, pacientes con infección oportunista grave (casos) y no grave (controles). Además, se registrará el tipo (neumonía *Pneumocystis jirovecci*, infección por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, herpes zóster, citomegalovirus o infecciones micóticas, como candidiasis, aspergilosis o criptococosis), sitio (vías respiratorias, piel y anexos, tracto urinario, tracto gastrointestinal, tejidos blandos y huesos) y el tiempo de aparición de la IO después de iniciar tratamiento biológico.

**Procedimientos:**

- Se solicitará la revisión y aprobación del proyecto de investigación a la Universidad Peruana Cayetano Heredia y al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. En este último se ingresará por mesa de partes una solicitud de acceso a sus instalaciones.
- Una vez obtenidos los permisos correspondientes, se socializarán los documentos con el jefe del departamento de reumatología para tener acceso al registro de pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico donde esta consignado su número de historia clínica y numero de documento de identidad. Luego con ayuda de los siguientes códigos CIE-10: B59 (neumonía por *Pneumocystis jirovecci*), A15-A19 (tuberculosis), A31.0 (infección por micobacterias pulmonares), A31.1 (infección cutánea por micobacterias), A31.8 (otras infecciones por micobacterias), BO2 (herpes zóster), B25 (citomegalovirus), B37 (candidiasis), B44 (aspergilosis) y B45 (criptococosis), se depurará dicha base y se obtendrá un listado de historias clínicas de pacientes con infecciones oportunistas.

- Con dicha lista se accederá al sistema de historias clínicas electrónicas de EsSalud para definir que pacientes presentaron una infección oportunista grave (aquella que precisó de hospitalización y medicación intravenosa, o que determinó la muerte del paciente) o no grave (aquella que solo precisó de tratamiento ambulatorio y seguimiento, y no tuvo un desenlace fatal) (22), y terminar de depurar la población en función de los criterios de selección (criterios de inclusión: pacientes  $\geq 18$  años, de ambos sexos y que hayan recibido tratamiento biológico durante al menos seis semanas antes de la aparición de la infección oportunista en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024 / criterios de exclusión: pacientes con colitis ulcerosa, que recibieron más de dos tratamientos biológicos).

Cabe señalar, que los pacientes con infecciones oportunistas no graves no fueron hospitalizados, pero acudieron a consulta externa o emergencia por las molestias ocasionadas por la afección. Como resultado, su atención ambulatoria o de emergencia estará consignada en la historia clínica electrónica, así como su seguimiento (evolución y respuesta al tratamiento). Por tanto, el grupo será identificado con ayuda de los registros médicos. Asimismo, se incluirá a pacientes que reciban tratamiento no biológico, pues uno de los factores en análisis es el uso de corticoesteroides y DMARD no convencionales.

- Luego, se generarán dos listas (grupo caso y control) y con la función “aleatorio-entre” se seleccionarán a los 87 pacientes de cada grupo, obteniendo una muestra total de 174 (tras la aplicación de la muestra para estudios de casos y controles).

- La recolección de datos se realizará en un lapso de 2 meses (marzo-abril del 2026) y toda la información se registrará en una ficha de recolección creada por el investigador mismo que tendrá contraseña y verificación de 2 pasos para garantizar la protección de datos.

**f) Aspectos éticos del estudio**

El protocolo será revisado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Todos los documentos y registros que contengan datos personales, valoraciones e información de cualquier índole, serán exclusivamente empleados para su análisis y no se divulgarán. El investigador evitará registrar los nombres y apellidos de los pacientes y en su lugar cada uno de ellos tendrá asignado un número de identificación. Finalmente, la información recabada tiene fines únicamente de investigación y se procederá a su eliminación después de su uso.

**g) Plan de análisis**

El procesamiento se realizará utilizando el software estadístico SPSS versión 27.

Para identificar factores de riesgo epidemiológicos y clínicos asociados a infecciones oportunistas graves, se realizará un análisis bivariado mediante la prueba de Chi-cuadrado. Posteriormente, se empleará un análisis multivariado utilizando regresión logística binaria, con el fin de estimar la fuerza de asociación entre las variables independientes y la presencia de infección oportunista grave. Se calcularán los Odds Ratio Ajustados (ORa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. La presentación de resultados será en tablas y gráficos estadísticos, para facilitar su interpretación.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen J, Aletaha D, Barton A, Burmester G, Firestein P, Kavanaugh A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers* volume. [Internet]. 2018. [citado 7 de febrero de 2025]; 4(1): p. 18-20. Disponible en: doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.
2. Organización Mundial de la Salud. Artritis reumatoide. [Internet].; 2023. [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>.
3. Lavariega D, Elizararrás J, Villareal E, Baltiérrez R, Velasco U, Vargas E, et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. [Internet]. 2023. [citado 4 de febrero del 2025]; 61(5): p. 574-582. Disponible en: doi: 10.5281/zenodo.8316427.
4. Ministerio de Salud del Perú. Se estima que en el Perú cada año se diagnostican más de 100 casos nuevos de artritis reumatoidea. [Internet].; 2019. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27840-se-estima-que-en-el-peru-cada-ano-se-diagnostican-mas-de-100-casos-nuevos-de-artritis-reumatoidea>.
5. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. [Internet]. 2021. [citado 4 de febrero de 2025]; 41(5): p. 863-877. Disponible en: doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
6. Findeisen K, Sewell J, Ostor A. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics*. [Internet]. 2021. [citado 4 de febrero de 2025]; 15(1): p. 343-352. Disponible en: doi: 10.2147/BTT.S252575. PMID.
7. Leon L, Peñuelas M, Candel F, Freitas D, Rodríguez L, Fernández B, et al. Indicator opportunistic infections after biological treatment in rheumatoid arthritis, 10 years follow-up in a real-world setting. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. [Internet]. 2019. [citado 4 de febrero de 2025]; 11(1): p. 1-10. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X19878004>.
8. De Queiroz M, De Castro C, Alburquerque F, Brandao C, Gerlack L, Pereira D, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. [Internet]. 2022. [citado 7 de febrero de 2025]; 13(1): p. 1-14. Disponible en: doi: 10.3389/fphar.2022.928471.
9. Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T. Incidence of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis treated with different molecular-targeted drugs: A population-based retrospective cohort study. *Modern Rheumatology*. [Internet]. 2023. [citado 4 de febrero de 2025]; 33(6): p. 1078–1086. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1093/mr/roac133>.
10. Lau A, Wong M, Rodjanapiches R, Ioannidis G, Wade S, Spangler L, et al. Occurrence of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated

- with Biologics and Denosumab Observed in a Clinical Setting. *The Journal of Rheumatology*. [Internet]. 2018. [citado 4 de febrero de 2025]; 45(2): p. 70-176. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.161270>.
11. Chauhan K, Jandu J, Brent L, Al-Dhahir M. Rheumatoid Arthritis Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]; 2023.
  12. Taylor P, Askari A, Choy E, Ehrenstein M, Else S, Nisar M. Approaches to optimising access to NICE-approved biologic anti-TNFs for patients with rheumatoid arthritis with moderately active disease. *BMC Medicine*. [Internet]. 2023. [citado 7 de febrero de 2025]; 21(1): p. 21:55. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02746-5>.
  13. Vizcaíno J, Mejía D, Rosero J, Rosero G. Medicamentos biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR). *Recimundo*. [Internet]. 2021. [citado 7 de febrero de 2025]; 5(3): p. 199-204. Disponible en: doi: [10.26820/recimundo/5.\(2\).julio.2021.197-204](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(2).julio.2021.197-204).
  14. Kotecha J, Kiely P. Biologic treatments for rheumatoid arthritis. *Trends in Urology & Men's Health*. [Internet]. 2019. [citado 7 de febrero de 2025]; 1(1): p. 13-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/tre.711>.
  15. Tornero J, Hernández B, Corominas H. Initial Treatment with Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2024. [citado 7 de febrero 2025]; 13(1): p. 48. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13010048>.
  16. Zhong Y, Kamoi K, Miyagaki M, Zhang J, Yang M, Zoui Y, et al. Applications of Biological Therapy for Latent Infections: Benefits and Risks. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2024. [citado 4 de febrero de 2025]; 25(17): p. 1-16. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25179184>.
  17. Kashiwado Y, Kiyohara C, Kimoto Y, Shuji N, Sawabe T, Oryoji K, et al. Clinical course of patients with rheumatoid arthritis who continue or discontinue biologic therapy after hospitalization for infection: a retrospective observational study. *Arthritis Research & Therapy*. [Internet]. 2022. [citado 7 de febrero de 2025]; 24(1): p. 1-9. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02820-y>.
  18. José R, Periselnieris J, Brown J. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung. *Medicine*: [Internet]. 2020. [citado 4 de febrero de 2025]; 48(6): p. 1-8. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.03.006>.
  19. Abdulkarem A, Hasan A, Khudhur H. Overview of Opportunistic Bacteria. *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences*. [Internet]. 2024. [citado 7 de febrero de 2025]; 14(23): p. 1-11. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.62472/kjps.v14.i23.11-21>.
  20. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol*. [Internet]. 2019. [citado 7 de febrero de 2025]; 31(3): p. 285-292. Disponible en: doi: [10.1097/BOR.0000000000000598](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000598).

21. Riley T, George M. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatoid arthritis*. [Internet]. 2022. [citado 7 de febrero de 2025]; 7(1): p. 1-7. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001235>.
22. Díaz C, Consani S, Rostan S, Fernández L, Moreira E, Sanmarti R. Artritis reumatoide: manifestaciones extraarticulares y comorbilidades. *Revista Colombiana de Reumatología*. [Internet]. 2022. [citado 4 de febrero de 2025]; 29(3): p. 196-204. Disponible en: doi: [10.1016/j.rcreu.2021.03.015](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.03.015).
23. Calvet X, Carpio D, Rodríguez I, García R, Barreiro M, Juanola X, et al. Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención. *Gastroenterología y hepatología*. [Internet]. 2021. [citado 7 de febrero 2024]; 44(8): p. 587-598. Disponible en: [10.1016/j.gastrohep.2021.01.007](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.007).
24. Thomas K, Vassilopoulos D. Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Era of Targeted Synthetic Therapies. *Mediterr J Rheumatol*. [Internet]. 2020. [citado 7 de febrero de 2025]; 31(2): p. 129-36. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.31138/mjr.31.1.129>.
25. Pawar A, Desai R, Solomon D, Sarsour K, Schneeweiss S, Kim S, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Rheumatoid arthritis*. [Internet]. 2019. [citado 7 de febrero de 2024]; 78(4): p. 456-464. Disponible en: doi: [10.1136/annrheumdis-2018-214367](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214367).
26. Gupta P, Padhan P, Bhargava N, Behera P, Triathy K, Panda S. Spectrum of infections occurring in patients of autoimmune rheumatic diseases on treatment with biological versus conventional disease-modifying antirheumatic drugs: A comparative study. *Journal of Family Medicine and Primary Care* [Internet]. 2022 [citado 20 de octubre de 2025]; 11(7): p. 3575-3583. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_2147\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2147_21).
27. Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk Factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and tiruximab registry. *Arthritis y Rhumatism* [Internet]. 2010 [Citado 7 febrero 2025]; 62(9): p. 2625-2632. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.27555>.

## 7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### PRESUPUESTO

Concepto	Monto Aproximado (nuevos soles)
Material de escritorio	s/600.00
Compra de software	S/500.00
Internet	S/100.00

Impresiones	S/300.00
Provisión	S/420.00
Pasajes	S/150.00
<b>TOTAL</b>	<b>S/2070.00</b>

## CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	2026						
	Ene	Feb	Mar-Abr	May	Jun	Jul	Agost
Revisión bibliográfica	X						
Elaboración del proyecto	X						
Revisión del proyecto		X					
Presentación ante autoridades		X					
Revisión de instrumentos		X					
Preparación del material de trabajo		X					
Recolección de datos			X				
Control de calidad de datos				X	X		
Análisis e interpretación						X	
Redacción informe final						X	
Impresión del informe final							X

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Cálculo de tamaño muestral

La muestra se calculará con la fórmula para estudios de casos y controles, considerando un 99 % de confianza y 80 % de potencia estadística. Se tomará como referencia el estudio de Gottenberg (27), que reporta una prevalencia del 32.8 % de infección oportunista grave en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, con una relación de 1:1 entre los grupos.

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} + z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2} = 2.57$  : Nivel de confianza del 99%.

$Z_{1-\beta/2} = 0.84$  : Poder de la prueba del 80%.

$P_1 = 0.328$  : Proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista no grave.

$P_2 = 0.114$  : Proporción de pacientes con Enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista no grave

$OR = 3.793$  :  $(P_1 / (1 - P_1)) / (P_2 / (1 - P_2))$

$r = 1$  : Cantidad de controles para cada caso

$n_1 = 87$  : Tamaño de muestra para el grupo casos.

$n_2 = 87$  : Tamaño de muestra para el grupo control.

En total, la muestra estará compuesta por 174 pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento biológico en Consulta Externa y/o Hospitalización de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre 2019 y 2024. De ellos, 87 conformarán el grupo caso (enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista grave) y 87 el grupo control (enfermedad pulmonar crónica con infección oportunista no grave).

## Anexo 2. Operacionalización de variables

Variables		Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores	Medio de verificación	
Factores de riesgo	Epidemiológicos	Sexo femenino	Característica biológica propia del paciente con artritis reumatoide e infección oportunista.	Cualitativa	Nominal	Si No	Ficha de recolección de datos.
		Insuficiencia cardiaca	Comorbilidad diagnosticada	Cualitativa	Nominal	Si No	

			antes de la infección oportunista. Este dato se extraerá de la historia clínica.				
		Enfermedad pulmonar crónica	Comorbilidad diagnosticada antes de la infección oportunista. Este dato se extraerá de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No	
C l í n i c o s		Duración del tratamiento biológico mayor a 6 meses.	Tiempo que el paciente esta recibiendo tratamiento biológico. Este dato se extraerá de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No	
		Conteo absoluto de neutrófilos <math>1,5 \times 10^3 / \mu\text{l}</math>	Cantidad de neutrófilos que presenta el paciente al inicio del tratamiento. Este dato se extraerá de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No	
		Inmunoglobulina <math>< 600 \text{mg/dL}</math> antes del tratamiento	Nivel de inmunoglobulina que presenta el paciente antes del tratamiento. Este dato será extraído de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No	
		Uso de Dmards convencionales y/o corticoesteroides.	Tipo de medicamento empleado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Dato será extraído de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Si No	

Infección oportunista grave	Invasión o multiplicación de microorganismos patógenos, que precisó de hospitalización y medicación intravenosa, o que determinó la muerte del paciente (22).	Cualitativa	Nominal	Si No	Ficha de recolección de datos
-----------------------------	---	-------------	---------	----------	-------------------------------

### Anexo 3: Ficha de recolección

#### Factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un hospital EsSalud del Perú, 2019-2024

Fecha: / /

Número de ficha: \_\_\_\_\_

Sección I: Datos Generales		
Edad	_____ años.	
Sexo	Femenino Masculino	( ) ( )
Estado civil	Soltero Conviviente Casado Divorciado Viudo	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
Grado de instrucción	Analfabeto Primaria Secundarias Superior técnico Superior universitario	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
Tipo de medicamento biológico:	Infliximab Etanercept Rituximab	( ) ( ) ( )
Grupo farmacológico del medicamento biológico:	Inhibidores de la actividad del Factor de Necrosis Tumoral Alfa	( )

	Anti CD-20	( )
<b>Sección II: Factores de riesgo epidemiológicos</b>		
Sexo femenino	Si	( )
	No	( )
Insuficiencia cardiaca	Si	( )
	No	( )
Enfermedad pulmonar crónica	Si	( )
	No	( )
<b>Sección III: Factores de riesgo clínicos</b>		
Duración del tratamiento biológico mayor a 6 meses.	Si	( )
	No	( )
Conteo absoluto de neutrófilos <1,5x10 <sup>3</sup> /µl	Si	( )
	No	( )
inmunoglobulina <600mg/dL antes del tratamiento.	Si	( )
	No	( )
Uso de Dmards convencionales.	Si	( )
	No	( )
<b>Sección IV: Infección oportunista</b>		
Infección oportunista grave	Si	( )
	No	( )
Tipo de infección	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecci</i>	( )
	Infección por <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	( )
	Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	( )
	Infección por <i>Mycobacterium abscessus</i>	( )
	Infección por <i>Mycobacterium kansasii</i>	( )
	Herpes zóster	( )
	Citomegalovirus	( )
	Candidiasis	( )
	Aspergilosis	( )
	Criptococosis	( )
Sitio de infección	Vías respiratorias	( )
	Piel y anexos	( )
	Tracto urinario	( )
	Tracto gastrointestinal	( )
	Tejidos blandos	( )
	Huesos	( )

<p>Tiempo de aparición de la infección oportunista después del uso de tratamiento biológico.</p>	<p>_____ días.</p>
--	--------------------

#### Anexo 4. Matriz de consistencia

Título	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
<p>Factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú, 2019-2024</p>	<p><b>Objetivo general</b> Determinar los factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un hospital EsSalud del Perú, 2019-2024.</p> <p><b>Objetivos Específicos</b> Precisar si el sexo femenino, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica incrementan el riesgo de infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú en el periodo 2019-2024. Establecer si la duración del tratamiento biológico &gt;6 meses, conteo absoluto de neutrófilos &lt;1,5x10<sup>3</sup>/μl, inmunoglobulina &lt;600 mg/dL, uso de corticoesteroides y/o Dmards convencionales aumentan las probabilidades de desarrollar infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú en el periodo 2019-2024.</p>	<p><b>Ha:</b> Existen factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú, 2019-2024.</p> <p><b>H0:</b> No existen factores de riesgo para infecciones oportunistas graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento biológico en un Hospital EsSalud del Perú, 2019-2024.</p>	<p>Factores de riesgo</p> <p>Infección oportunista grave</p>	<p><b>Diseño</b> Casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva.</p> <p><b>Población</b> Pacientes con artritis reumatoide e infecciones oportunistas que reciben tratamiento biológico en los servicios de Consulta Externa y/o Hospitalización de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2019-2024.</p> <p><b>Muestra</b> 174 pacientes.</p> <p><b>Técnica</b> Documental.</p> <p><b>Instrumento</b> Ficha de recolección de datos.</p> <p><b>Análisis</b> Frecuencias relativas, absolutas, medidas de tendencia central, Chi cuadrado, Regresión logística binaria, Odds Ratio Ajustado (ORa)</p>