



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional
Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"

"Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME'S convencionales a base de metotrexato y/o leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el hospital de especialidades Puebla en el período Enero 2022-Diciembre 2022"

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:
Medicina Interna

Presenta:

Dra. Emiret Analy Albavera Ramírez
Residente de 4º año de Medicina Interna

Directores:

Dr. Arturo García Galicia
Dr. José María del Valle López



R-2023-2101-129

H. Puebla de Zaragoza, Diciembre 2023

Hoja de Autorización del Comité de Investigación



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Viernes, 22 de diciembre de 2023

Maestro (a) Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON FARMACOS CONVENCIONALES A BASE DE METOTREXATO Y/O LEFLUNOMIDE VS TERAPIA BIOLÓGICA A BASE DE RITUXIMAB O ETANERCEPT EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA EN EL PERÍODO ENERO 2022-DICIEMBRE 2022** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-2101-129

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSÉ ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Hoja de Autorización del Comité de Ética



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Martes, 19 de diciembre de 2023**

Maestro (a) Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON FARMACOS CONVENCIONALES A BASE DE METOTREXATO Y/O LEFLUNOMIDE VS TERAPIA BIOLÓGICA A BASE DE RITUXIMAB O ETANERCEPT EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA EN EL PERIODO ENERO 2022-DICIEMBRE 2022** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Hoja de Autorización de Impresión



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 19 de Febrero del 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Arturo García Galicia y Dr. José María del Valle López

DE LA TESIS TITULADA: Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME'S convencionales a base de metotrexato y/o leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el hospital de especialidades puebla en el periodo Enero 2022-Diciembre 2022

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dra. Emiret Analý Albavera Ramírez

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-129**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISIÓN
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
JMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN MAC
Mat. 10579729



Dr. Arturo García Galicia

Carta Compromiso



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 19 de Febrero de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) **Emiret Analy Albavera Ramírez**, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en **Medicina Interna** de fecha **19/02/2024** manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado **“Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME’S convencionales a base de metotrexato y/o leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el hospital de especialidades puebla en el periodo Enero 2022-Diciembre 2022”**, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) **Dr. Arturo García Galicia y Dr. José María del Valle López** en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Dra. Emiret Analy Albavera Ramírez

INDICE

RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 ANTECEDENTES GENERALES	8
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
5. RESULTADOS.....	32
6.DISCUSIÓN.....	45
7. CONCLUSIÓN	48
8.BIBLIOGRAFÍA	49
9. ANEXOS.....	52

RESUMEN

Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARMES convencionales a base de metotrexato y/o leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el hospital de especialidades puebla en el periodo Enero 2022-Diciembre 2022

Autores: Albavera-Ramírez, Emiret Analy. García-Galicia, Artuto. Del Valle-López, José María.

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales de menor tamaño, con una prevalencia de hasta 2.8% en nuestro país; clínicamente presenta manifestaciones articulares y extrarticulares que afectan de manera considerable a los pacientes. En cuanto a su tratamiento a lo largo de los años ha ido cambiando y mejorando, actualmente se manejan 2 terapias principales: la convencional y la biológica. Sin embargo, como todo fármaco puede presentar efectos no deseados, por lo que es importante conocer cuales son los posibles efectos que se puede presentar en nuestra población.

Objetivo: Describir los principales efectos adversos asociado a FARMES convencionales y biológicos (metotrexato, leflunomida, etanercept y rituximab)

Material y Métodos: Es un estudio descriptivo, de escrutinio, transversal, homodémico y unicéntrico. Se incluyeron pacientes adultos de la consulta externa de reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide, derechohabientes del IMSS. El muestreo fue no probabilístico a conveniencia del investigador; para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, se realizó pruebas de normalidad a las variables cuantitativas con Kolmogorov-Smirnov y para la correlación entre las terapias convencionales y biológicas y sus respectivos efectos adversos se utilizó la prueba de Rho de Spearman, considerando estadísticamente significativo un $p < 0.05$.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 429 pacientes con un predominio del sexo femenino, con una edad media de 53 años, la mayoría se encontraba en control; la terapia convencional más usada fue la combinación de metotrexato con leflunomide en 263 pacientes; el principal efecto adverso con ambos fármacos fue a nivel gastrointestinal. En cuanto a la terapia biológica, el fármaco más utilizado fue rituximab en 101 pacientes; respecto a los efectos adversos en rituximab el más frecuente fue a nivel infeccioso y en etanercept a nivel dermatológico.

Conclusiones: Los efectos adversos presentados en la terapia convencional (metotrexato y leflunomide) y en la terapia biológica (rituximab y etanercept) son diferentes en cuanto al predominio de localización y en incidencia de presentación.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica, autoinmune que ataca principalmente la membrana sinovial y puede llegar a la destrucción del cartílago yuxtaarticular, típicamente involucra pequeñas articulaciones de las manos y pies, caracterizada por presentar afectación poliarticular, simétrica manifestada como dolor e inflamación, su presentación también puede incluir manifestaciones extraarticulares que pueden mermar aún más la calidad de vida de los pacientes, afecta a las mujeres 2 a 3 veces más que a los hombres y puede ocurrir a cualquier edad con un pico máximo en la sexta década de la vida. La importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos se encuentra en la discapacidad y aumento de la mortalidad asociada con el incremento del riesgo cardiovascular con que se relaciona su progresión ya que esto se traduce en gastos médicos, por lo cual se han diseñado tratamientos que buscan llegar a la remisión o menor actividad posible de la enfermedad.¹

Tiene una presentación clínica heterogenea con diversos mecanismos patogénicos involucrados. Es importante la caracterización de los autoanticuerpos en AR ya que algunos individuos pueden presentarse con autoanticuerpos negativos y esto no significa que no puedan padecer la enfermedad. ² Sin embargo, la AR seropositiva se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra inmunoglobulina G (Factor reumatoide: FR) y proteínas citrulinadas (Anticuerpos antipéptido ciclico citrulinado: anti CCP).³

Epidemiología global

La prevalencia estimada y la carga de enfermedad de la artritis reumatoide (AR) varían considerablemente entre las regiones geográficas, con estimaciones generalmente más altas en los países industrializados y los entornos urbanos, esto se cree puede ser asociado al menor número de reportes en los países bajos por su falta de desarrollo epidemiológico, sin embargo también se ha asociado con otros aspectos esta disparidad de prevalencia entre las poblaciones incluyéndose factores genéticos, exposiciones ambientales, demografía, socioeconomía y notificación de la enfermedad.²

En el estudio Global Burden of Disease 2017, la prevalencia regional de AR oscila entre el 0,25 % en la región de América Central y el 0,31 % en la región de América Latina Andina. Sin embargo, la prevalencia ajustada por edad específica del país puede variar considerablemente de este rango, con valores publicados tan bajos como el 0,1 % en una región particular de Brasil y tan altos como el 3,2 % en una comunidad indígena en Argentina. La prevalencia de AR es generalmente mayor en las comunidades indígenas que en las poblaciones no indígenas de América Latina.⁴ En un estudio sobre la variación regional de la prevalencia de AR en México (utilizando la metodología COPCORD), las estimaciones oscilaron entre el 0,7% y el 2,8 %, mientras que en Buenos Aires, Argentina, la prevalencia en 2015 fue del 0,33 % y la incidencia (calculada utilizando datos obtenidos entre 2000 y 2015) fue de 18,5 por cada 100.000 pacientes-años, entre las limitaciones de los estudios epidemiológicos disponibles, incluido el GBD, se encuentran el enfoque predominantemente en comunidades urbanas u otras comunidades específicas.³

Los resultados de los estudios de población en América Latina también destacan el hecho de que el acceso limitado a la evaluación reumatológica contribuye a un importante retraso en el diagnóstico. En general, los países latinoamericanos tienen un promedio de 0,93 reumatólogos por cada 100.000 habitantes, en comparación con 1,28 a 3,07 por cada 100.000 habitantes en América del Norte, y que van desde ningún especialista en reumatología en Guyana hasta 3,6 reumatólogos por cada 100.000 habitantes en Uruguay.⁴

Factores de riesgo

Se encuentran involucrados varios factores en el desarrollo de la artritis reumatoide entre ellos:

Genética: Tiene un fuerte componente genético, se ha encontrado que el antígeno leucocitario humano clase II (HLA, también conocido como loci de complejo mayor de histocompatibilidad MHC) muestra una asociación fuerte asociación con AR especialmente HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04. Sin embargo se han identificado aproximadamente 100 loci en todo el genoma que se asocian con susceptibilidad para desarrollar AR aunque de forma más débil.³

Epigenética: Se ha demostrado que la susceptibilidad genética se ve enriquecida por la epigenética incluida la metilación del ADN y la acetilación de histonas.

Sexo: En general las mujeres tienen dos a tres veces mayor probabilidad que los hombres de desarrollar AR. Esto se atribuye en parte a los efectos de los estrógenos en el sistema inmunitario, sin embargo sigue siendo un tema controvertido y no bien dilucidado hasta el momento.³

Tabaquismo: Existe una relación de forma gradual, llegando al doble de riesgo en pacientes con un índice tabáquico de 20 en comparación con los no fumadores, esto se ha observado en pacientes con ac anti CCP positivos. Además el tabaquismo se asocia con mayores niveles de citocinas proinflamatorias y mayor actividad de la enfermedad.³

Microbiota: La enfermedad periodontal se asocia con un mayor riesgo de desarrollar AR, se cree esta mediada por la microbiota oral como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, así también se cree que se relaciona con la microbiota intestinal ya que se ha observado que *Prevotella copri* se relaciona con una enfermedad temprana.³

Curso de la enfermedad: Fisiopatología

Gracias a los avances en investigación se ha logrado entender cada vez más los mecanismos involucrados en el desarrollo de la AR, actualmente sabemos que esta inicia desde años antes de presentar manifestaciones clínicas por lo cual se divide en diferentes etapas.²

Fase preclínica de la artritis reumatoide. La patogénesis inicia años antes de que la enfermedad clínica sea evidente, en el contexto de una persona con predisposición genotípica, en conjunto con factores ambientales y genéticos. Dentro de esta fase se ha estudiado como los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad sin dilucidar este mecanismo en su totalidad, se ha descrito la exposición al humo de cigarro en células mucosas puede promover la citrulinación⁵, misma que se ha encontrado en enfermedad periodontal, las cuales pueden promover la generación de Ac anti CCP.⁶ Posterior a la citrulinación y otras

modificaciones post-transcripcionales en las que existen péptidos alterados, éstos se uniran al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) llevando a la presentación de antígeno a células T, las cuales estimularan a las células B para la síntesis de anticuerpos que reconozcan estas proteínas incluyendo FR (blanco IgGs) y Ac anti CCPs (blanco proteínas citrulinadas), lo que llevará a la circulación de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias que pueden ser detectadas hasta 4.5 años antes del inicio de la enfermedad.¹

Artritis reumatoide temprana y establecida. La AR temprana se caracteriza por inflamación basada en infiltrado mononuclear, predominantemente por células T CD4 y macrófagos, con células de activación estromal. Finalmente, el papel de los macrófagos y fibroblastos en la perpetuación de la sinovitis es más prominente en la enfermedad establecida.³

A nivel sinovial esta enfermedad sistémica presenta infiltrado inflamatorio con alteración de la homeostasis en la producción de lubricante que permite que la superficie del cartílago opere con baja fricción y provee nutrientes al cartílago, que carece de suministro sanguíneo propio, así como expansión de la íntima con expansión de la activación de los sinoviocitos que se convierten en fuente de citocinas y proteasas como son IL-6 y TNF entre otras, que se encargaran de aumentar las metaloproteinasas, prostaglandinas y leucotrienos. Así mismo habrá expresión de micro RNAs que permitirán que los fibroblastos como sinoviocitos presenten un fenotipo infiltrativo que causara daño al cartílago.³

Diagnóstico

El "diagnóstico" de la AR se realiza con base en el juicio clínico. Pero debido a la heterogeneidad de la presentación y la evidencia convincente de que los mejores resultados a largo plazo se pueden lograr mediante una intervención temprana efectiva, los criterios de clasificación actualizados fueron publicados en 2010 por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) con el fin de fomentar la introducción oportuna de la terapia. Estos criterios aplican una puntuación ponderada a cada uno de los cuatro dominios que comprenden la distribución conjunta, la serología, la presencia de una respuesta de fase aguda y la duración de los síntomas. Una puntuación de 6 o más de un máximo posible de 10 constituye una clasificación de AR "definitiva". ⁷

Criterios de clasificación para AR ACR/EULAR 2010
Los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) incluye variables clínicas y serológicas. Los criterios de clasificación son restringidos para individuos con ≥ 1 articulación inflamada. Se requiere un SCORE de ≥ 6 puntos para la clasificación definitiva de artritis reumatoide (AR)
Involucro y distribución de articulaciones: 0-5 puntos
• 1 articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo): 0 puntos • 2-10 articulaciones grandes: 1 punto • 1-3 articulaciones pequeñas (articulaciones metacarpofalángicas, articulación interfalángica proximal, segunda a quinta articulación metatarsfalángica, articulaciones interfalángicas del pulgar y muñeca): 2 puntos • 4-10 articulaciones pequeñas: 3 puntos • >10 articulaciones (de las cuales ≥ 1 debe ser pequeña): 5 puntos
Duración de los síntomas: 0-1 punto
• < 6 semanas: 0 puntos • ≥ 6 semanas: 1 punto
Serología: 0-3 puntos
• FR y Anti-CCP negativos: 0 puntos • FR y Anti-CCP positivos a títulos bajos: 2 puntos • FR y Anti-CCP positivos a títulos altos: 3 puntos
Reactantes de fase aguda
• VSG y PCR niveles normales: 0 puntos • VSG y PCR elevados: 1 punto

El diagnóstico diferencial es potencialmente amplio e incluye, entre otros, artritis psoriásica, hemocromatosis, sarcoidosis y otras formas de poliartritis asociadas con diversas enfermedades del tejido conectivo, incluido el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjogren primario. La poliartritis también puede ser la característica de presentación de una variedad de agentes infecciosos que incluyen rubéola, parvovirus B-19, enfermedad de Lyme o artritis reactiva asociada con infecciones del tracto genitourinario o gastrointestinal. Otro diagnóstico diferencial que puede causar dificultad diagnóstica en pacientes de edad avanzada incluye la artropatía poliarticular crónica por pirofosfato.³

Prevención y nuevas estrategias.

Dentro de la prevención se ha buscado disminuir la exposición a factores de riesgo ambientales con asociaciones fuertes al desarrollo de AR en personas ya susceptibles encontrándose el mayor impacto en la suspensión de tabaquismo, el cual se ha logrado disminuir drásticamente en algunas poblaciones. De igual forma se recomienda evitar exposición a otras sustancias nocivas como el silice, polvo de textiles, solventes, polvos inorgánicos, asbesto.²

Dentro de los estudios con mayor tendencia en estos momentos son aquellos que nos permitan dilucidar si se existe un beneficio de recibir tratamiento en la etapa preclínica, ya sea para evitar o al menos retrasar la aparición de la enfermedad, de los cuales por ahora parece no existir beneficio alguno, sin embargo se continuará estudiando.²

Tratamiento

Se debe implementar tratamiento tan pronto como se haga el diagnóstico de la Artritis reumatoide, de acuerdo a las guías del Colegio Americano de Reumatología así como EULAR (european alliance of associations for rheumatology) ya que esto tiene un impacto en la mejoría de los resultados.⁸

De acuerdo a las Guías establecidas se apoya el inicio de tratamiento con Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y sintéticos dentro de los que encontramos al metotrexato, sulfazalazina, leflunomida e hidroxicloroquina en combinación con glucocorticoides como terapia puente de acuerdo a presentación leve o moderada a grave, y evaluación a las 12 semanas para determinar el éxito o fracaso de esta terapia, a pesar de ser los fármacos de elección y lograr el control en la mayoría de los casos, es bien sabido que hay pacientes que no toleran las dosis de estos medicamentos, sus efectos adversos, o tienen inadecuada respuesta a estos tratamientos por lo cual requieren otras opciones terapéuticas aunque estas impliquen ciertos riesgos como infecciones graves que requieran manejo antimicrobiano intravenoso como son los fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos dentro de los cuales se encuentran diferentes grupos como anti TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, anti CD20: rituximab, anti IL-6: sarilumab, tocilizumab.⁹

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, que no puede llegar a la curación hasta esta época, por lo cual los pacientes requieren modulación del sistema inmune de por vida para el control del proceso inflamatorio y prevención del daño

buscandose así lograr los objetivos o metas de remisión o baja actividad descritas en la guía del manejo de AR por ACR/EULAR.¹⁰

La remisión y baja actividad de la enfermedad cuenta con diversas definiciones de acuerdo a múltiples escalas que se han ido desarrollando dentro de las cuales encontramos los siguientes puntos de corte para remisión y actividad baja respectivamente, un DAS 28 menor a 2.6, SDAI menor o igual a 3.3 o CDAI menor o igual a 2.8, DAS 28 de 2.6 a 3.2, SDAI de 3.3 a 11 o CDAI de 2.8 a 10 al alcanzarse esta meta debe lograrse de forma sostenida por al menos 6-12 meses dependiendo el escenario clínico de presentación se puede considerar el desescalonamiento de los FARME tanto convencionales como sintéticos y retiro o dosis mínima efectiva de glucocorticoides para mantener este estado.¹¹

Dentro de los efectos secundarios descritos con FARMES biológicos se encuentran: mialgias, artralgias, cefalea, dislipidemia, urticaria en sitio de punción, elevación de transaminasas, astenia, adinamia, falla cardiaca, fiebre durante la administración, vértigo, alopecia, bradicardia o taquicardia durante la administración, dolor torácico y disnea durante la administración, diarrea, síntomas de resfriado, infecciones como herpes zoster, tuberculosis.¹³

Por lo anteriormente descrito las guías de tratamiento colocan a los FARMES biológicos como terapia de segunda línea, ya que los efectos adversos o no deseados de los FARMES convencionales no son tan graves.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Dentro de las múltiples familias de tratamientos que existen actualmente para la artritis reumatoide hay recomendaciones sobre su introducción, vía de administración, dosis, combinaciones, escalamiento y retiro de los mismos, todo esto se ha consensado de acuerdo a su eficacia, seguridad, disponibilidad, costo-beneficio, efectos adversos, características de los pacientes (comorbilidades) y otras condiciones aún controversiales como infecciones y neoplasias.¹²

De acuerdo a lo descrito en la revisión sistemática para las recomendaciones del manejo de la artritis reumatoide por la EULAR en 2019 Safety of synthetic and biological DMARDs en cuanto a procesos infecciosos se encontró un aumento de los mismos en los pacientes tratados con FÁRMACOS biológicos vs. FÁRMACOS convencionales sintéticos, para tuberculosis se encontró una mayor asociación de esta con los anti TNF monoclonales, los FÁRMACOS biológicos no se encontraron con mayor asociación a herpes zóster pero si los inhibidores de JAK así mismo se encuentra aún en estudios esta última familia de fármacos por su relación con eventos tromboembólicos.¹²

Es importante además destacar que dentro de los tratamientos y combinaciones de los mismos establecidas en las guías esta bien determinada la falla a tratamiento que lleva a las modificaciones y uso de nuevas terapias, pero no existe un consenso sobre la evaluación de efectos adversos subjetivos y su estadificación para determinar en que punto de corte deberían suspenderse temporal o definitivamente, modificar dosis y/o combinaciones lo cual es un tanto irónico ya que la principal

causa que se ha descrito en la literatura como limitante del uso de FARME´S más que la falla terapeutica son los considerables efectos adversos.²

En el estudio Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis publicado en Annals of the Rheumatic Diseases 2003 se evaluaron los principales efectos adversos asociados a diversos FARME´S convencionales y sintéticos entre los cuales se destaca el metotrexato, los fármacos antipalúdicos y la sulfasalazina, encontrándose como la causa más frecuente de suspensión de los mismos los efectos adversos subjetivos en un 71% y el resto como signos objetivos o alteraciones de laboratorio se han encontrado poco frecuente en un aproximado de 9% correspondiente un 5% a alteraciones de función hepática, 3% anormalidades hematológicas y 1% a disfunción renal. Dentro de la evaluación general de resultados se encontraron como principales síntomas subjetivos que llevaron a la interrupción de los FARME´S las náuseas, seguidas de dolor abdominal y erupciones cutáneas.¹³

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad actualmente aprobados (Estados Unidos, Europa o ambos)			
Tipo y Subgrupo	Blanco molecular	Estructura	Efectos Adversos
FARME´S sintéticos			
Convencionales			
Metotrexate (10-25mg/semana)	Desconocido	Moléculas químicas pequeñas	Náusea, estomatitis, elevación enzimas hepáticas, supresión de médula ósea, pneumonitis, teratogenicidad
Sulfasalazina (2- 4gr/día)	Desconocido		Reacciones de hipersensibilidad (principalmente

			cutáneas), náusea, diarrea, agranulocitosis, lupus inducido por fármacos, azoospermia
Leflunomida (20mg/día)	Dihidroorato deshidrogenasa		Diarrea, hipertensión, reacciones de hipersensibilidad, incremento de enzimas hepáticas, leucocitopenia, teratogenicidad
Cloroquina (250mg/día) Hidroxicloroquina (400mg/día)	Desconocido		Retinopatía por depósito de pigmentos
Terapia blanco			
Baricitinib (2-4mg/día)	JAK 1,2	Moléculas químicas pequeñas	Infecciones, reactivación de tuberculosis, herpes zoster, citopenias (incluyendo anemia), hiperlipidemia, elevación de niveles de CPK
FARME'S biológicos			
Etanercept (50mg/semana)	TNF	Construcción del receptor	Infecciones, reactivación de la tuberculosis, cambios psoriasiformes en la piel, exacerbación de enfermedades desmielinizantes, lupus inducido por fármacos, cáncer de piel no melanoma, reacciones en el lugar de la
Infliximab (3-10mg/kg cada 8 semanas)	TNF	Anticuerpo monoclonal quimérico	
Adalimumab (40mg cada 2 semanas)	TNF	Anticuerpo monoclonal humano	
Golimumab (50mg/mes)	TNF	Anticuerpo monoclonal humano	
Certolizumab (200mg cada 2 semanas)	TNF	Anticuerpo monoclonal humanizado del fragmento Fab	

			inyección o la infusión.
Tocilizumab (162mg/semana)	Receptor IL-6	Anticuerpo monoclonal humanizado	Infecciones, reactivación de tuberculosis, perforación intestinal, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, reacciones en el lugar de la inyección, hiperlipidemia.
Sarilumab (150-200mg cada 2 semanas)		Construcción del receptor	
Rituximab (1000mg cada 6 meses)	CD20 (Célula B)	Anticuerpo monoclonal quimérico	Reacciones de hipersensibilidad, reactivación de hepatitis B y leucocitopenia
Abatacept (125mg/semana)	CD80/86 (coestimulación)	Construcción del receptor	Infecciones, reactivación de tuberculosis, leucocitopenia, reacciones en el lugar de la inyección

Metotrexate

Fármaco de primera línea en el tratamiento de la AR, que forma parte de los FARME convencionales, como antagonista del ácido fólico inhibe la dihidrofolato reductasa, impidiendo la reducción de dihidrobiopterina (BH₂) a tetrahidrobiopterina (BH₄), provocando un desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa y una mayor sensibilidad de las células T a la apoptosis, disminuyendo así las respuestas inmunitarias.¹⁴

Su uso puede ser limitado principalmente debido a su toxicidad más que por su ineficacia, por lo cual existen recomendaciones sobre su uso, como iniciar con una dosis de 10mg a la semana, se prefiere la vía oral con dosis menores a 15mg/semana sin embargo en caso de ineficacia o síntomas gastrointestinales y preferencias del paciente se valorará administración vía intramuscular o subcutánea, para la titulación del mismo se recomienda establecer un período de observación clínico-terapéutica de 4 semanas, para determinar si la dosis administrada es efectiva o no y en caso de respuesta clínica insuficiente se recomiendan incrementos de 2,5 a 5 mg cada 2 a 6 semanas, dependiendo de la gravedad clínica hasta un máximo de 25 mg semanales, para el desescalonamiento el paciente debe estar en remisión entre 6 y 12 meses dependiendo de la dosis administrada y se recomienda un descenso de 2.5-5mg/semana cada 3-6 meses, para su seguimiento se solicitarán estudios de laboratorio con biometría hemática completa, transaminasas y creatinina cada 1-3 meses por sus posibles efectos adversos, aunque está reportado en la literatura que el más frecuente es de carácter gastrointestinal, también puede causar elevación de transaminasas que pueden justificar ajuste de dosis (reducir en un 50% si elevación de TGO y TGP mayor a 3 veces el límite superior normal) o retiro del fármaco (si TGO y TGP se elevan 5 o más veces el límite superior de lo normal), seguidas de alteraciones hematológicas caracterizadas por citopenias, dentro de las menos frecuentes pero no menos importantes encontramos neumonitis, dermatitis y aumento de infecciones, entre otras. Respecto a la necesidad de suplementar con ácido fólico se debe dar una dosis de 5mg/semana con una diferencia de 24 horas entre el consumo de este y el MTX. Este medicamento puede usarse en monoterapia ó combinado con otros

FARME's convencionales sintéticos e incluso biológicos ya que en estos últimos ha demostrado disminuir su resistencia.¹⁵

Leflunomide

FARME convencional sintético que se encuentra entre los medicamentos que pueden utilizarse en primera línea en combinación con otro, en caso de no alcanzarse metas o ineficacia de MTX actúa como un inhibidor selectivo de la síntesis de novo de pirimidina a través de la inhibición reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) evitando que los linfocitos acumulen suficientes pirimidinas para apoyar la síntesis de ADN.¹⁶

Anteriormente se recomendaba dar una dosis de carga de 100mg cada 24 horas por 3 días, sin embargo en la última guía de la ACR/EULAR se establece una dosis diaria de 20mg sin otorgar dosis de carga.¹⁰

Los efectos secundarios incluyen diarrea, náuseas, dolor de estómago, indigestión, rash y caída del cabello. En cuanto a pruebas de laboratorio menos del 10% de los pacientes pueden presentar elevación de las pruebas de función hepática o disminución del recuento de células sanguíneas o plaquetas. En raras ocasiones, este medicamento puede causar problemas pulmonares, como tos, dificultad para respirar o lesión pulmonar.¹³

Rituximab

Se trata de un FARME biológico el cual ha comprobado su eficacia en el tratamiento de la AR en múltiples estudios, es un anticuerpo monoclonal quimérico que depleta

las células B a través de su unión con el antígeno de superficie CD20, actuando por diferentes mecanismos de acción para agotar la población de células B.

En el tratamiento de la AR el rituximab es un tratamiento aprobado en pacientes que no lograron llegar a la remisión con FARMÉ's convencionales como metotrexato y/o aquellos con intolerancia o falta de respuesta a FARMÉ's biológicos con otro mecanismo de acción como los anti-TNF, la dosis estándar establecida de rituximab es de dos dosis de 1000 mg vía intravenosa en infusión con una separación de dos semanas entre dichas dosis, así mismo suele asociarse esta administración con la aplicación de glucocorticoides con 100mg de metilprednisolona, paracetamol y clorfenamina los cuales a disminuir la incidencia de reacciones relacionadas a su infusión. Se han realizado varios estudios para comparar con dosis más bajas o administraciones más prolongadas sin embargo la que ha demostrado mayor beneficio hasta la fecha actual es la antes comentada. Continuandose posteriormente con dosis de mantenimiento en intervalos fijos de 6 o 12 meses de acuerdo a la respuesta inicial. Dentro de los efectos adversos tenemos aquellos asociados a la infusión caracterizada por náusea, cefalea, hipotensión, prurito, urticaria, y eritema en las primeras 24 horas cuando se presentan durante la infusión el manejo es detener la infusión otorgar paracetamol, difenhidramina y esteroides IV. En cuanto al riesgo de infecciones se ha visto que en pacientes con AR y manejo con rituximab hasta un 35% tendrán algún proceso infeccioso con mayor frecuencia de presentación en los primeros 3 meses posterior a la infusión del medicamento dentro de las que destacan infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis, bronquitis y sinusitis. Se han reportado infecciones severas que incluyen

bronconeumonía, celulitis, ITU, colitis y sepsis. Así mismo se solicitará panel viral por el riesgo de reactivación de virus de Hepatitis B y C, no así para screening de tuberculosis latente ya que esta no ha mostrado activación posterior al tratamiento con rituximab, por último en cuanto a su relación con procesos neoplásicos se han reportado cáncer de piel y mama en pacientes expuestos a rituximab sin tener significancia, concluyéndose que el riesgo de neoplasia es similar al que se tenía previo al tratamiento.¹⁷

Etanercept

Se trata de un FARME biológico perteneciente a la familia de inhibidores de TNF el cual ha demostrado su efectividad en diversos estudios para el tratamiento de la artritis reumatoide.¹⁸

Dentro de su mecanismo de acción funciona como un receptor señuelo con mayor afinidad que los receptores endógenos para unirse a TNF tanto alfa como beta evitando así su interacción y la consecuencia cascada inflamatoria. De los integrantes de la familia de los inhibidores de TNF ningún agente ha tenido un riesgo significativamente mayor de efectos adversos, y el etanercept es el fármaco con el índice más bajo de abandono por efectos adversos, dentro de los cuales se describen reacciones en el sitio de inyección. La dosis establecida es de 25mg SC dos veces a la semana o 50mg SC semanalmente.¹⁹

Por lo que se planteó como objetivo general del estudio describir los principales efectos adversos asociado a FARMES convencionales y biológicos (metotrexato, leflunomida, etanercept y rituximab)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se han hecho grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología de la artritis reumatoide así como en los tratamientos disponibles lo cual ha permitido disminuir su impacto en la mortalidad y en las discapacidades producidas por la enfermedad sin embargo no existen reportes en la población mexicana sobre los principales efectos adversos asociados a los FARMES disponibles otorgándose información global de los mismos lo cual limita la aceptación de algunas terapias por parte de los pacientes por lo cual los hallazgos obtenidos en este estudio permitirán ofertar la mejor terapia acorde a las condiciones de cada paciente ya que conoceremos las características sociodemográficas más frecuentes.

Por lo que la pregunta de investigación fue:

¿Cuáles son las principales reacciones adversas en pacientes con AR en tratamiento con FARMES convencionales vs. FARMES biológicos en el HEP?

3. JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune que afecta principalmente articulaciones, caracterizada por causar deformidades incapacitantes en los pacientes que la padecen y no reciben tratamiento oportuno así también su asociación con aumento de riesgo cardiovascular y su presentación en edad laboral infieren un alto costo en servicios de salud, dentro de los primeros tratamientos se encuentran los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales los cuales han tenido éxito durante décadas en disminuir o al menos lograr retrasar condiciones incapacitantes en los pacientes, sin embargo no han logrado el control del 100% de los pacientes ya sea por falta de respuesta, por sus efectos adversos y/o condiciones que impiden su uso por lo cual al conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad se buscaron nuevas opciones de tratamiento dentro de las cuales se han encontrado las terapias biológicas y terapias blanco o dirigidas con buenas tasas de respuesta, sin embargo ninguna de estas terapias antes mencionadas es inocua y todas deben recibir vigilancia por sus importantes efectos adversos secundarios.

Los resultados de este estudio permitirán determinar cuales son los principales efectos adversos asociados a los diferentes tratamientos para la AR en nuestra población, describir la necesidad de ajustar dosis o inclusive del retiro del tratamiento así como las características sociodemográficas de los participantes ya que muchos de ellos tienen otras comorbilidades que requieren tratamientos

diferentes que condicionan una situación de polifarmacia la cual puede contribuir en algunos de los casos a la poca tolerancia a ciertos FARME's.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de escrutinio, observacional, transversal, retrospectivo, homodémico y unicéntrico. En pacientes de la consulta externa del servicio de reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide en tratamiento con metrotexato, leflunomida, rituximab y/o etanecept en el periodo comprendido del 1 de enero del 2022 al 31 de Diciembre del 2022 en el Hospital de Especialidades Puebla.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de ACR/EULAR 2010, aquellos con factor reumatoide o anti CCP positivos y con actividad de la enfermedad previo al inicio de la terapia modificadora; se excluyeron aquellos pacientes que tuvieron dosis de prednisona mayor a 7.5 o equivalentes, con artritis reumatoide seronegativa, con debut como artritis juvenil, aquellos con otras terapias inmunomoduladoras por alguna otra patología no reumatológica, con enfermedades concomitantes activas como cáncer y que tuvieran comorbilidades o alguna contraindicación para el uso de FARME'S convencionales o biológicos; se eliminaron aquellos pacientes que al inicio del estudio no fueran derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y que no contarán con información completa y disponible en su expediente clínico.

El tamaño de la muestra se determinó a conveniencia del investigador, donde se contempló a todos los pacientes atendido en consulta externa del servicio de reumatología y el tipo de muestreo utilizado fue no probabilístico por conveniencia.

Se utilizarón variables como: Edad, género, enfermedades crónico degenerativas, actividad de la enfermedad, tipo de tratamiento utilizado (metotrexato, leflunomida, rituximab, etanercept) y efectos adversos presentados por cada fármaco.

Los objetivos específicos de este estudio fueron: Describir los efectos adversos más frecuentes asociados a FARMES´s convencionales en el tratamiento de AR, describir los efectos adversos más frecuentes asociados a FARME´s biológicos en el tratamiento de AR, evaluar y analizar la incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento de AR asociada a FARME´s convencionales y FARME´s biológicos e Identificar las características sociodemográficas que pueden presentar los pacientes con mayor incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico establecido de la artritis reumatoide.

En cuanto al procedimiento del estudio, primero se sometió el protocolo de investigación a evaluación por el comité de ética e investigación de la unidad hospitalaria, posterior a su aprobación, se inició con la captación y revisión de los pacientes que acudieron a la consulta externa por artritis reumatoide, y se continuó con la recolección de la información mediante una hoja de recolección de datos. Después la información obtenida se capturó en una base de datos mediante el programa excel para su posterior traspaso al programa SPSS para su análisis, finalmente se realizó el apartado de resultados , discusión y conclusión.

En cuanto al análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; la distribución de las variables cuantitativas se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov; y se realizó una correlación mediante la prueba de Rho de Spearman; se consideró un $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó conforme a los reglamentos de la Ley General de salud en materia de investigaciones para la Salud de los Estado Unidos mexicanos vigente, en las Normas y Reglamentos en materia de investigación del IMSS y en base a la Asociación Médica Mundial (AMM) que ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, el Código de Nuremberg y las normas del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) se consideraron los 3 principios éticos generales dentro de la investigación clínica:

- Principio de Respeto: Todo individuo debe ser tratado como agente autónomo.
- Principio de beneficencia: El individuo debe ser tratado de manera ética no solo respetando sus decisiones y protegiendo de algún daño, sino también asegurar su bienestar.
- Principio de Justicia: La distribución de beneficios y obligaciones debe realizarse de manera equitativa

Plasmados mediante el consentimiento informado, el cual estará compuesto por tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Siempre y cuando se pretenda promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica donde se enviará el protocolo de la investigación para consideración, comentario, consejo y

aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio.

En el estudio no se puso en riesgo la vida del paciente, no se atentó contra los valores universales o normas de conducta moral en nuestro medio social, toda la información fue de carácter confidencial, bajo consentimiento de la dirección del hospital y procurando siempre los derechos humanos y la confidencialidad de la información obtenida.

Por último el estudio se llevó a cabo de acuerdo a la ley General de salud y de acuerdo a los lineamientos a la Ley General de protección de datos personales se consideró un estudio sin riesgo.

5. RESULTADOS

Se recolectó un total de 429 pacientes, de los cuales 398 (92.8%) pacientes fueron mujeres y 31 (7.2%) fueron hombres; la edad media fue de 53 años (DE $\pm$ 13). Ver figura 1 y tabla 1.

Figura 1. Género

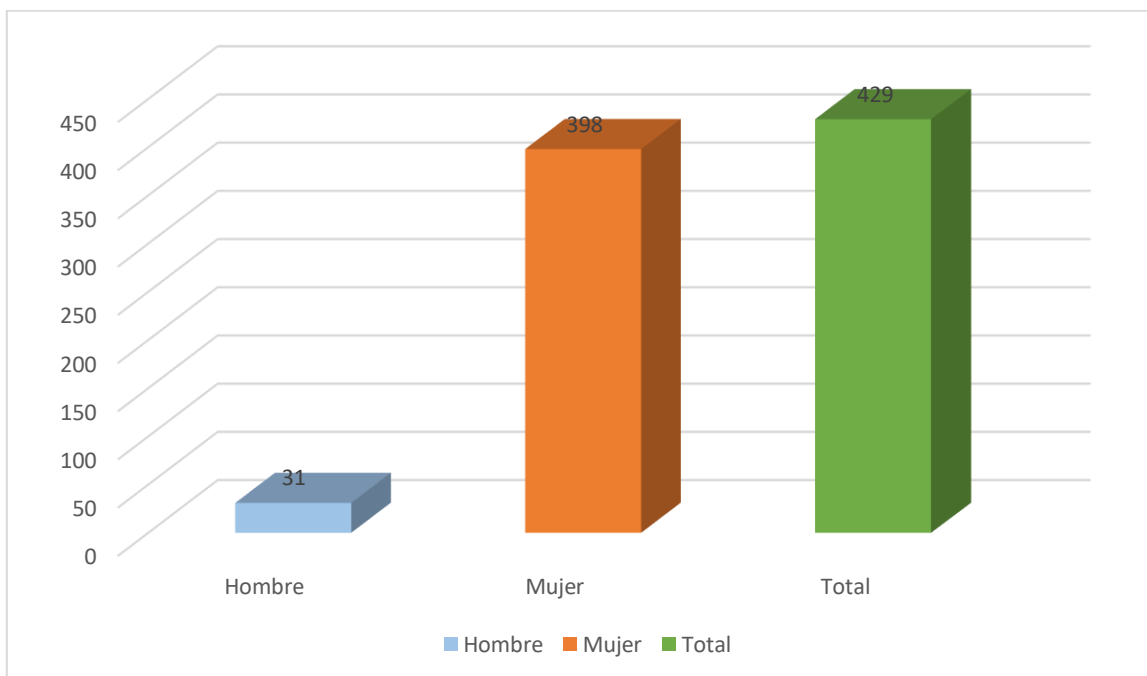


Tabla 1. Género y Edad

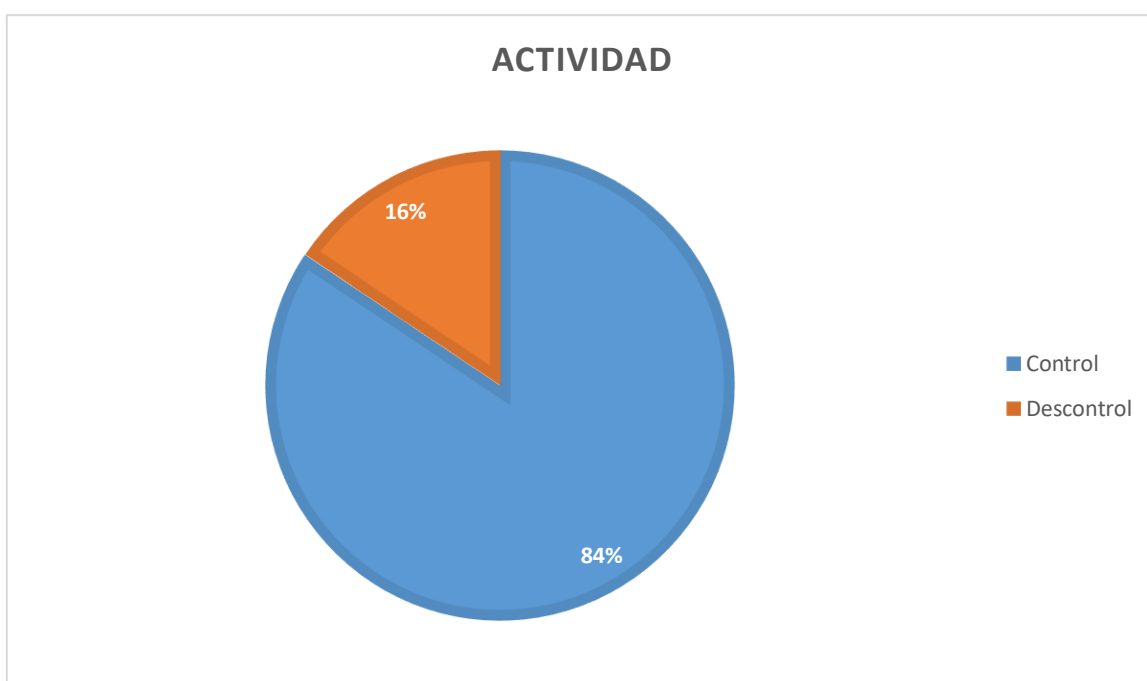
		Recuento	% de N totales de tabla	Media	Desviación estándar
Género	Mujer	398	92.8%		
	Hombre	31	7.2%		
Edad				53	13

Respecto a la actividad de la enfermedad, 362 (84.4%) pacientes estuvieron en control y 67 (15.6%) en descontrol. Ver tabla 2 y figura 2.

Tabla 2. Actividad de la enfermedad

		Recuento	% de N totales de tabla
Actividad	Control	362	84.4%
	Descontrol	67	15.6%

Figura 2. Actividad de la enfermedad



En cuanto a las comorbilidades se obtuvo un predominio de otras comorbilidades dentro de las cuales se engloban trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa, síndrome de Sjögren secundario, osteoartrosis, osteopenia, fibromialgia, depresión

por mencionar algunos con un 45.7%, seguida de hipertensión arterial sistémica en 33.8%, diabetes tipo 2 en 15.2%, hipotiroidismo en 10.3% y osteoporosis secundaria en 8.9%; es importante mencionar que 28.7% no presentó ninguna comorbilidad asociada. El resto de los resultados se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Comorbilidades

		Recuento	% de N totales de tabla
DT2	Si	65	15.2%
	No	364	84.8%
HAS	Si	145	33.8%
	No	284	66.2%
Hipotiroidismo	Si	44	10.3%
	No	385	89.7%
Osteoporosis	Si	38	8.9%
	No	391	91.1%
Otras	Si	196	45.7%
	No	233	54.3%
Ninguno	Si	123	28.7%
	No	306	71.3%

Acerca de los pacientes con tratamiento convencional, se obtuvo que 263 (61.3%) pacientes se encontraban en tratamiento con metotrexato y leflunomide, 109 (25.4%) solo con metotrexato, 54 (25.4%) solo con leflunomide y 3 (0.7%) con ninguno durante el tiempo establecido del estudio. Ver tabla 4

Tabla 4. Tratamiento convencional

		Recuento	% de N totales de tabla
Tratamiento Convencional	MTX	109	25.4%
	Leflunomide	54	12.6%
	Ambos	263	61.3%
	Ninguno	3	0.7%

Los efectos adversos asociados a metotrexato más frecuentes fueron los gastrointestinales presentes en 67 (15.6%) pacientes, dentro de los cuales la náusea fue el más predominante en 13.3%, seguido de epigastralgia en 1.9%. El otro efecto con más frecuencia fue alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático con elevación de transaminasas en 43 pacientes (7.9%). Los efectos adversos a nivel hematológico se presentaron en 13 pacientes (3%), en donde la leucopenia y la pancitopenia fueron los más predominantes en 1.6% cada una. Los efectos infecciosos se presentaron en 14 pacientes (3.2%) de los cuales la IVU fue la que predominó en un 2.3% y tejidos blandos en 0.9%, por último los efectos dermatológicos encontramos en 5 pacientes alopecia (1.2%) de la muestra. El resto de los resultados se detallan en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Efectos adversos metrotexato

		Recuento	% de N totales de tabla
Efectos Adversos MTX	Gastrointestinal (GI)	67	15.6%
	Hepático	34	7.9%
	Hematológica	13	3.0%
	Dermatológica	3	0.7%
	Infeccioso	10	2.3%
	GI y Dermatológico	3	0.7%
	Hepático y Hematológico	1	0.2%
	GI e Infecciosos	1	0.2%
	Hepático e Infeccioso	4	0.9%
	GI y Hepático	3	0.7%
	GI, Hepático y Hematológico	1	0.2%
	Hepático y Otros	1	0.2%
	GI y Hematológico	1	0.2%
	Otra	6	1.4%
	Ninguna	254	59.2%
	No aplica	27	6.3%

Tabla 6. Efectos adversos específicos de metotrexato

		Recuento	% de N totales de tabla
Efecto Gastrointestinal	Náusea	57	13.3%
	Vómito	3	0.7%
	Epigastralgia	8	1.9%
	Diarrea	3	0.7%
	STDA	3	0.7%
	Ninguno	355	82.8%
Efecto Hepático	Elevación de transaminasas	43	10.0%
	Ninguno	386	90.0%
Efecto Hematológico	Leucopenia	7	1.6%
	Neutropenia	0	0.0%
	Trombocitopenia	3	0.7%
	Pancitopenia	7	1.6%
	Ninguno	412	96.0%
Efecto Infeccioso	IVU	10	2.3%
	Tejidos Blandos	4	0.9%
	Ninguno	415	96.7%
Efecto Dermatológico	Alopecia	5	1.2%
	Dermatitis	1	0.2%
	Ninguno	423	98.6%
Otros Efectos	Mucositis	3	0.7%
	Ninguno	425	99.1%
	Cefalea	1	0.2%

En cuanto a los efectos adversos de la leflunomide destaca que el gastrointestinal es el más frecuente en 19 pacientes (4.4%), con náuseas en 3.5%; seguida de las alteraciones de funcionamiento hepático con elevación de transaminasas en 16 (3.7%); a nivel hematológico se encontraron 11 pacientes (2.6%) con predominio de

leucopenia en 1.6%; los procesos infecciosos se presentaron en 9 pacientes (2.1%) con IVU en 1.6% y los efectos dermatológicos se presentaron en 7 pacientes (1.6%) con un predominio de alopecia en 0.9%. El resto de los resultados se detallan en la tabla 7 y 8.

Tabla 7. Efecto de la Leflunomide

		Recuento	% de N totales de tabla
Efectos Adversos Leflunomide	GI	19	4.4%
	Hepático	15	3.5%
	Hematológica	10	2.3%
	Dermatológica	3	0.7%
	Infeccioso	9	2.1%
	Otra	3	0.7%
	Ninguna	254	59.2%
	No aplica	110	25.6%
	Hepático e Infeccioso	1	0.2%
	GI y Dermatológico	2	0.5%
	GI y Hepático	1	0.2%
	Hepático, Hematológico y Dermatológico	1	0.2%
	Dermatológico y Otro	1	0.2%

Tabla 8. Efecto específico de la Leflunomide

		Recuento	% de N totales de tabla
Efecto Gastrointestinal	Náusea	15	3.5%
	Vómito	2	0.5%
	Epigastralgia	1	0.2%
	Diarrea	3	0.7%
	Pérdida de Peso	1	0.2%
	Ninguno	407	94.9%
Efecto Hepático	Elevación de transaminasas	16	3.7%
	Ninguno	413	96.3%
Efecto Hematológico	Leucopenia	7	1.6%
	Neutropenia	0	0.0%
	Trombocitopenia	1	0.2%
	Pancitopenia	1	0.2%
	Bicitopenia	2	0.5%
	Ninguno	418	97.4%
Efecto Infeccioso	IVU	7	1.6%
	Tejidos Blandos	2	0.5%
	Ninguno	420	97.9%
Efecto Dermatológico	Alopecia	4	0.9%
	Dermatitis	2	0.5%
	Rash	1	0.2%
	Ninguno	422	98.4%
Otros Efectos	Mareo	1	0.2%
	Disestesias	2	0.5%
	Ninguno	426	99.3%

La terapia biológica que se utilizó con mayor frecuencia fue rituximab en 101 (23.5%) pacientes, y etanercept se utilizó en 28 (6.5%) pacientes. Ver tabla 9

Tabla 9. Terapia Biológica

		Recuento	% de N totales de tabla
Tratamiento Biológico	Rituximab	101	23.5%
	Etanercept	28	6.5%
	Ninguno	300	69.9%

Acerca de los efectos adversos asociados a rituximab, destaca que los efectos dermatológicos (principalmente rash), infecciosos (en tejidos blandos y candidiasis esofágica) y otros (palpitaciones, angioedema y elevación de la TA) se presentaron en 4 (0.9%) pacientes cada uno. Ver tabla 10, tabla 11 y figura 3.

Tabla 10. Efectos adversos rituximab

		Recuento	% de N totales de tabla
Efectos Adversos Rituximab	Gastrointestinal	0	0.0%
	Hepático	0	0.0%
	Hematológica	0	0.0%
	Dermatológica	1	0.2%
	Infecciosa	4	0.9%
	Otra	2	0.5%
	Ninguna	98	22.8%
	No aplica	321	74.8%
	Dermatológico y Otro	3	0.7%

Figura 3. Efectos adversos de Rituximab

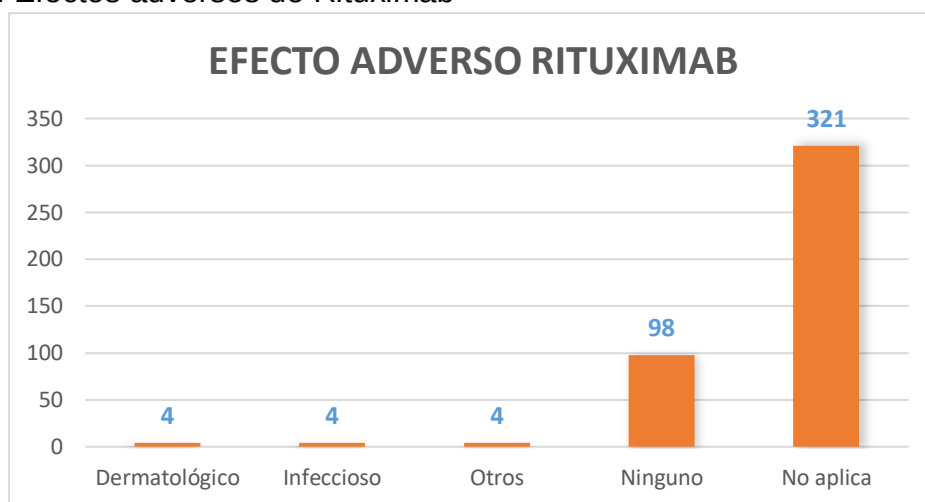


Tabla 11. Efectos adversos específicos

		Recuento	% de N totales de tabla
Efecto Dermatológico Rituximab	Rash	4	0.9%
	Ninguno	425	99.1%
Efecto Infeccioso Rituximab	IVU	2	0.5%
	Tejidos Blandos	1	0.2%
	Candidiasis Esofágica	1	0.2%
	Ninguno	425	99.1%
Otros Efectos Rituximab	Palpitaciones	3	0.7%
	Angioedema	1	0.2%
	Ninguno	424	98.8%
	Elevación de TA	1	0.2%

Respecto al etanercept destaca que el único efecto adverso que presentaron los pacientes fue a nivel dermatológico (2 pacientes), dentro del cuál 1 paciente presentó rash y otro urticaria. Ver tabla 12, tabla 13 y figura 4.

Tabla 12. Efectos adversos etarnecept

		Recuento	% de N totales de tabla
Efectos Adversos Etanercept	GI	0	0.0%
	Hepático	0	0.0%
	Hematológica	0	0.0%
	Dermatológica	2	0.5%
	Infecciosa	0	0.0%
	Otra	0	0.0%
	Ninguna	26	6.1%
	No aplica	401	93.5%

Figura 4. Efectos adversos etarnecept

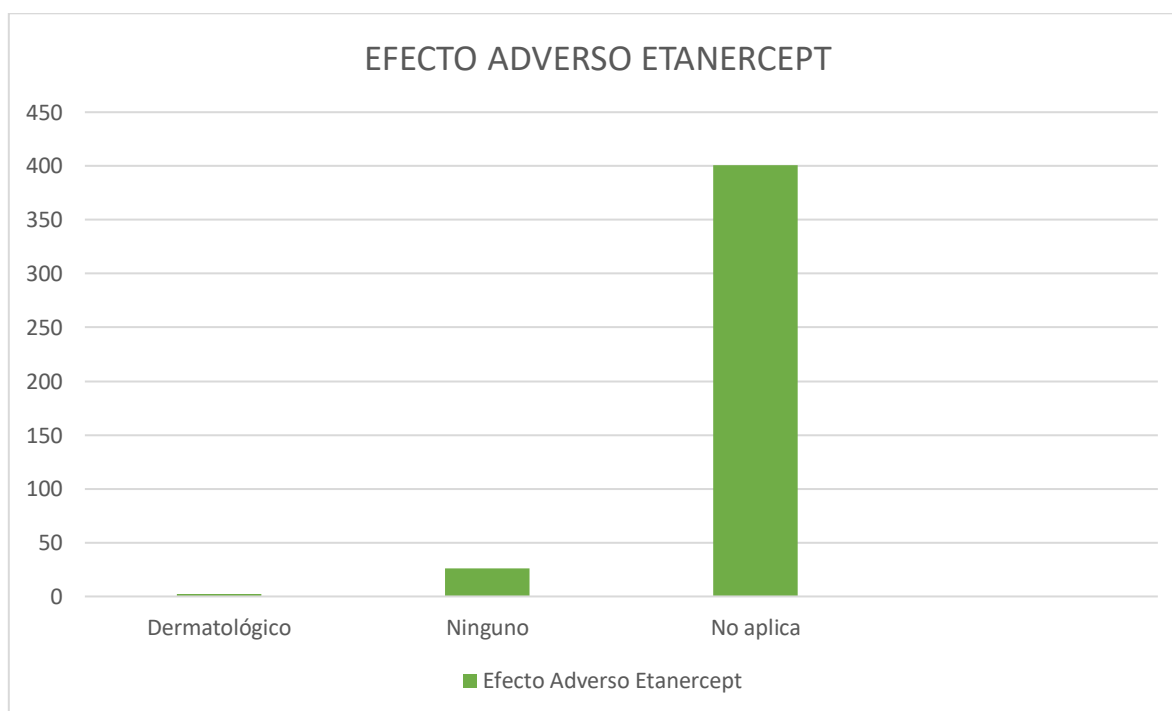


Tabla 13. Efectos específicos etarcept

		Recuento	% de N totales de tabla
Efecto Dermatológico Eranercept	Rash	1	0.2%
	Urticaria	1	0.2%
	Ninguno	427	99.5%

El tratamiento coadyuvante más utilizado fue la cloroquina en 76 (17.7%) pacientes, seguido de hidroxiclороquina en 11 (2.6%) pacientes, sulfasalazina en 8 (1.9%) pacientes.

Tabla 14. Tratamiento Coadyuvante

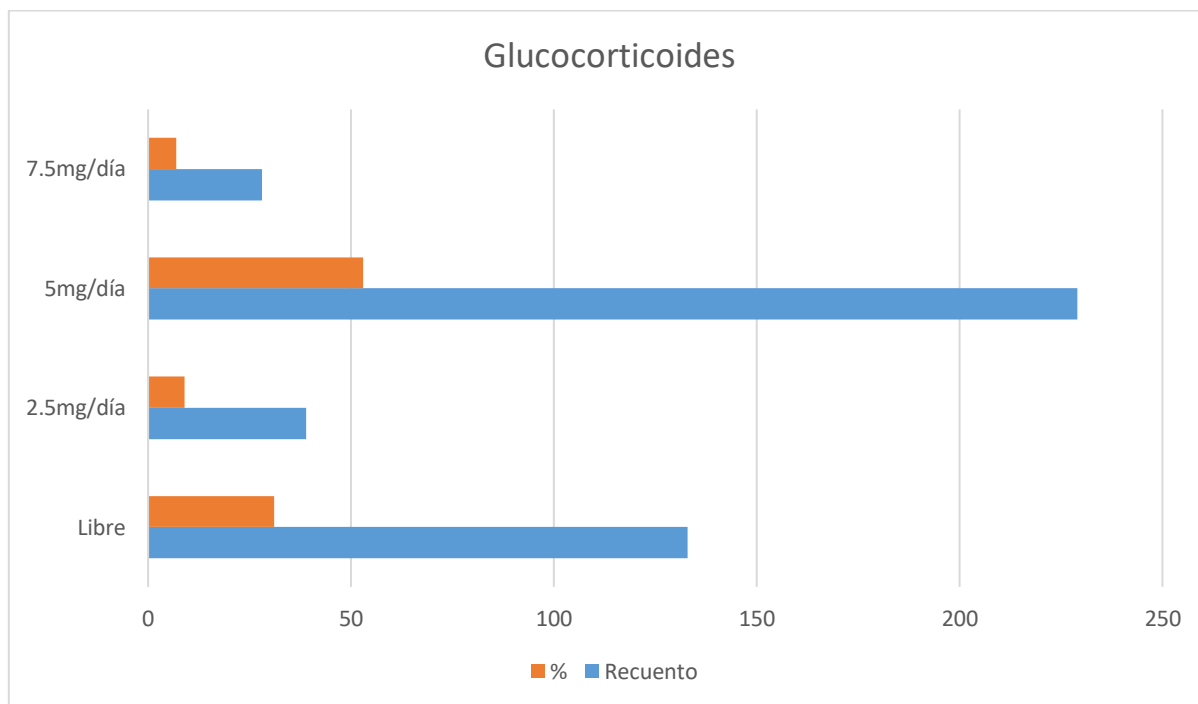
		Recuento	% de N totales de tabla
Tratamiento Coadyuvante	Cloroquina	76	17.7%
	HQC	11	2.6%
	Sulfasalazina	8	1.9%
	Ninguno	334	77.8%

El tratamiento con glucocorticoides tuvo un predominio de dosis de 5mg/día en 229 (53.4%) pacientes, seguido de 2.5 mg/día en 39 (9.1%) y 7.5 mg/día en 28 (6.5%); es importante mencionar que 113 (31%) pacientes se encontraban sin estos fármacos. Ver tabla 15 y figura 5

Tabla 15. Dosis de glucocorticoides

		Recuento	% de N totales de tabla
Glucocorticoide	Libre	133	31.0%
	2.5 mg/día	39	9.1%
	5 mg/día	229	53.4%
	7.5 mg/día	28	6.5%

Figura 5. Dosis de glucocorticoides



Se realizó una correlación con una prueba de Rho de Spearman entre la terapia convencional (metotrexato y leflunomide) con los efectos adversos de cada uno de los fármacos, obteniendo una correlación con efectos de metotrexato con un

coeficiente de Spearman de 0.204 y una $p=0.000$ y con los efectos de leflunomida un coeficiente de Spearman de 0.687 y una $p=0.000$; en cuanto al tratamiento biológico (rituximab y etanercept) también se realizó una correlación obteniendo en los efectos de rituximab un coeficiente de Spearman de 0.895 y una $p=0.000$ y en los efectos de etanercept un coeficiente de Spearman de 0.264 una $p=0.000$.

6.DISCUSIÓN

Gracias a los avances en investigación se ha logrado la unificación de criterios diagnósticos que permiten implementar nuevos tratamientos y hacerlo de forma más oportuna para tener un impacto tanto en la disminución de daño articular que condicione deformidades incapacitantes como a nivel sistémico con el control de riesgo cardiovascular asociado a artritis reumatoide.¹

Actualmente no contamos con publicaciones sobre epidemiología de esta patología en nuestro país con las características sociodemográficas de nuestra población, dentro de lo descrito en la bibliografía del NEJM 2023 destaca la distribución por sexo 3:1 de afectación mujer:hombre¹ lo cual no es concordante con lo encontrado en nuestros resultados donde las mujeres representaron 398/429 y hombres 31/429 obteniéndose una relación de 13:1 mujer:hombre, continuando con el análisis de los resultados obtenidos encontramos una media de edad de 53 años con un DE de 13 lo cual si corresponde con lo descrito en la epidemiología global encontrándose un pico máximo de pacientes en la sexta década de la vida¹, en cuanto a la actividad de la enfermedad se logró las metas de tratamiento alcanzándose remisión o baja actividad en un 84% del total de pacientes lo cual es acorde a las limitaciones de los tratamientos existentes tanto por el porcentaje aceptable de falla a tratamiento

como por la presencia de efectos adversos asociados a cada esquema de tratamiento establecido², dentro de las comorbilidades asociadas la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica, seguida de diabetes tipo 2, hipotiroidismo y osteoporosis secundaria sin embargo hubo muchas otras patologías englobadas como otras dentro de las que podemos mencionar trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa, sx Sjögren secundario, osteoartrosis, osteopenia, fibromialgia, depresión, entre otros lo cual nos habla de la gran frecuencia que tienen estos pacientes recibiendo otros tratamientos que pueden condicionar menor tolerancia a los FARME's por presencia de polifarmacia y además su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular que deberían buscar controlarse. Ahondando ahora en los efectos adversos asociados a FARME'S convencionales y/o biológicos, dentro de la bibliografía en el estudio Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis publicado en Annals of the Rheumatic Diseases 2003 se evaluaron los principales efectos adversos asociados a diversos FARME'S convencionales y sintéticos entre los cuales se destaca el metotrexato, los fármacos antipalúdicos y la sulfasalazina donde se obtuvo que los efectos adversos subjetivos se presentaron en un 71% y el resto como signos objetivos o alteraciones de laboratorio se encontraron poco frecuentes en un aproximado de 9% correspondiente a un 5% a alteraciones de función hepática, 3% anormalidades hematológicas y 1% a disfunción renal¹³ lo cual corresponde con lo encontrado en nuestros resultados siendo los efectos adversos gastrointestinales los más frecuentes en la terapia con FARME'S convencionales seguida de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En cuanto a los efectos adversos asociados a la terapia biológica debe destacarse en asociación a

rituximab los procesos infecciosos presentes en 4 pacientes de los cuales solo uno fue clasificado como grave al presentar candidiasis esofágica lo cual limitó la continuación de dicha terapia sin embargo fue tratado de forma exitosa con resolución de la infección y por último el etanercept se asoció con efectos adversos a nivel dermatológico sin ser alguno de gravedad.

En base a la correlación realizada en el estudio, en la terapia convencional los efectos de leflunomida tuvieron una correlación “fuerte” (coeficiente de Rho 0.687) y estadísticamente significativo ($p=0.000$); en la terapia biológica, los efectos de rituximab tuvieron una correlación “fuerte” (coeficiente de Rho de 0.895) y con significancia estadística ($p=0.000$).

Dentro de los esquemas de tratamiento se describe el uso de glucocorticoides como terapia puente¹⁰ para alcanzar las metas de remisión o actividad baja de la enfermedad por períodos cortos no mayores a 3 meses, sin embargo, en nuestros resultados solo encontramos un 31% de pacientes libres de glucocorticoides lo cual debe dar la pauta para implementar estrategias en búsqueda de tasas más altas de pacientes libres de glucocorticoides por su asociación con efectos adversos que de igual forma merman la calidad de vida de los pacientes.

7. CONCLUSIÓN

Finalmente , podemos concluir que los efectos adversos presentados en la terapia convencional (metotrexato y/o leflunomida) y en la terapia biológica (rituximab ó etarnecept) son diferentes en cuanto al predominió de localización y en incidencia de presentación.

8.BIBLIOGRAFÍA

1. Gravallesse EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 9;388(6):529–42.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. Vol. 320, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 1360–72.
3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4.
4. Finckh, A., Gilbert, B., Hodgkinson, B. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 18, 591–602 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>
5. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488–92.
6. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan B V., Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2010 Feb;81(2):223–30.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Vol. 69, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. p. 1580–8.

8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul 1;73(7):924–39.

9. Shams S, Martinez JM, Dawson JRD, Flores J, Gabriel M, Garcia G, et al. The Therapeutic Landscape of Rheumatoid Arthritis: Current State and Future Directions. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.

10. Smolen, J. S., Landewé, R.,(2022). EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>

11. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 1;75(8):1428–37.

12. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, Van Der Heijde D, Dougados M, Van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 1;79(6):S760–70.

13. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May 1;62(5):482–

14. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. Vol. 16, Nature Reviews Rheumatology. Nature Research; 2020. p. 145–54.
15. Molina JT, Javier F, García B, Alén JC, Ángel M, Ruiz C, et al. Special Article Recommendations for the Use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Up and Down Scaling of the Dose and Administration Routes [Internet]. Vol. 11, / Reumatol Clin. 2015. Available from: www.reumatologiaclinica.org
16. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: Recommendations through a process of consensus. Vol. 44, Rheumatology. 2005. p. 280–6.
17. Garcia-Montoya L, Villota-Eraso C, Yusof MYM, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Vol. 2, The Lancet Rheumatology. Lancet Publishing Group; 2020. p. e497–509.
18. Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Immunotherapy. 2018;10(6):433–45.
19. Chiang YC, Kuo LN, Yen YH, Tang CH, Chen HY. Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. Comput Methods Programs Biomed. 2014;116(3):319–27.

9. ANEXOS



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 12- Diciembre-2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicitó al Comité de Ética en Investigación de **Unidad Médica de Alta Especialidad HEP CMN General de División Manuel Ávila Camacho** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME's convencionales a base de metotrexato y/o Leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el Hospital de Especialidades Puebla en el período Enero 2022-Diciembre 2022**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Género
- b) Edad
- c) Comorbilidades
- d) Fecha de diagnóstico de AR
- e) Tratamiento establecido
- f) Efectos adversos

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Principales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME's convencionales a base de metotrexato y/o**

Leflunomide vs terapia biológica a base de rituximab o etanercept en el Hospital de Especialidades Puebla en el periodo Enero 2022-Diciembre 2022
cuyo propósito es la entrega de producto tesis de especialidad.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Arturo García Galicia

Categoría contractual: Jefe de División en Investigación y Salud

Investigador(a) Responsable: Dr. Arturo García Galicia



Hoja de Recolección de Datos

NOMBRE DEL PACIENTE:

EDAD:

GENERO:

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE:

FARME CONVENCIONAL ESTABLECIDO:

FARME BIOLÓGICO ESTABLECIDO:

SDAI:

CDAI PCR:

ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS CONCOMITANTES:

EFFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS:

- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES: SI () NO ()

TIPO:

- MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS: SI () NO ()

TIPO:

- MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS: SI () NO ()

TIPO:

- ALTERACIONES HEPÁTICAS: SI () NO ()

TIPO:

- PROCESOS INFECCIOSOS: SI () NO ()

TIPO DE INFECCIÓN:

Tabla de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Variable independiente				
FARMES convencionales	Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos	Son medicamentos que interfieren con signos y síntomas de la artritis reumatoide.	Cualitativa nominal dicotómica	1= MTX 2=Leflunomida
FARMES biológicos	Es un medicamento creado por ingeniería genética, que es muy similar y no tiene diferencias clínicamente significativas respecto a un biológico original previamente existente y aprobado por la agencia reguladora de medicamentos.	Fármaco creado por biotecnología que interfieren con signos y síntomas de la artritis reumatoide.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Rituximab 2= Etanercept
Variables dependientes				
Edad	Lapso de tiempo acontecido desde el nacimiento del individuo.	Pacientes mayores de 18 años.	Cuantitativa discreta.	Años
Género	Expresa el sexo del paciente	Género de paciente asociado a sexo.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Mujer 2. Hombre

Actividad clínica de enfermedad	Herramientas validadas de evaluación de actividad de la enfermedad Clinical Disease Activity Index y Simple Disease Activity Index	De acuerdo a ACR/EULAR metas de control de la enfermedad remisión por SDAI menor o igual a 3.3 o CDAI menor o igual a 2.8, actividad baja SDAI de 3.3 a 11 o CDAI de 2.8 a 10	Cualitativa nominal dicotómica	Control Descontrol
Enfermedades crónico degenerativas	Grupo heterogéneo de padecimientos que contribuyen a la mortalidad, caracterizados por su larga evolución	Enfermedades de larga evolución que pueden o no estar asociada	Cualitativa / Nominal	1. DM2 2. Hipertensión arterial 3. Hipotiroidismo 4. Otras ()
Efectos adversos	Efecto no deseado de un medicamento u otro tipo de tratamiento. Los efectos adversos pueden ser de leves a graves. e incluso poner en peligro la vida del paciente.	Efectos no deseados de los FARMES convencionales y biológicos	Cualitativa/ Nominal	1= Gastrointestinales 2= Hepáticas 3= Hematológicas 4= Dermatológicas 5= Infecciosas 6= Otras ()

Cronograma de Actividades

ACTIVIDADES	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Elaboración del protocolo				
Envío a revisión y aceptación				
Recolección de la muestra				
Análisis estadístico				
Redacción de tesis				
Presentación de tesis				