



BUAP

Facultad de Medicina

**UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Gral. De
Div. "Manuel Ávila Camacho"**

**"DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE
ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA**

Presenta:

Mateos Martínez Ana Lucía

Directores:

**Juárez Santiesteban María del Rayo
Salinas Saldívar Salvador**



IMSS

H. Puebla de Z. Noviembre 2018



BUAP

Facultad de Medicina

UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Gral. De
Div. "Manuel Ávila Camacho"

**"DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE
ETANERCEPT EN ARTRITIS REUMATOIDE"**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidades en:
MEDICINA INTERNA



Presenta:

Mateos Martínez Ana Lucía

Directores:

Juárez Santiesteban María del Rayo

Salinas Saldívar Salvador

H. Puebla de Z. Noviembre 2018



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **2101** con número de registro **17 CI 21 114 055** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

FECHA **Miércoles, 17 de octubre de 2018.**

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Determinación de la frecuencia de los efectos adversos de Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-2101-046

ATENTAMENTE

DR. EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 13 DE NOVIEMBRE DE 2018

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

DRA. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN Y DR. SALVADOR SALINAS SALDÍVAR
DE LA TESIS TITULADA:

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE ETANERCEPT EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: ANA LUCÍA MATEOS MARTÍNEZ

DE LA ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL: **R-2018-2101-046**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

DRA MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

13.11.18

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

DR. SALVADOR SALINAS SALDÍVAR

13.11.18

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 13 de NOVIEMBRE de 2018.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) ANA LUCÍA MATEOS MARTÍNEZ, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de MEDICINA INTERNA de fecha 2015-2018 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en MEDICINA INTERNA, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN Y SALVADOR SALINAS SALDÍVAR 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


ANA LUCIA MATEOS MARTÍNEZ

Nombre y firma

DEDICATORIA

A mis padres de quienes siempre recibí el apoyo incondicional desde el momento en el que decidí estudiar medicina, a mi hermano, guía y ejemplo a seguir como médico internista, a mi hermana a quien admiro por su espíritu humanista. Amigos que han permanecido pese a la distancia y circunstancias. Mis tutores de tesis Dra. María y Dr. Salvador por favorecer este trabajo.

A todos mi entero agradecimiento.

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

Ana Lucía Mateos Martínez¹, Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban¹, Dr. Salvador Salinas Saldívar¹.

¹Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla, Departamento de Medicina Interna.

Correspondencia: luciamateos25@gmail.com

Introducción: La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones sinoviales. La prevalencia mundial se estima en 1 %, siendo en México 2.5%. La estrategia de tratamiento actual, consiste en iniciar una terapia agresiva poco después del diagnóstico e ir escalonándola, se guía por una evaluación de la actividad de la enfermedad, en pos de la remisión clínica. Sin embargo, las terapias modificadoras de la enfermedad convencionales y biológicas actuales a veces fallan o solo producen respuestas parciales. Se carece de biomarcadores predictivos fiables de pronóstico, respuesta terapéutica y toxicidad. La remisión sostenida rara vez se logra y requiere una terapia farmacológica continua.

El tratamiento actual incluye el papel de citoquinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), en la patogénesis de la enfermedad. La acción farmacológica de etanercept consiste en bloquear la unión del TNF a sus receptores, localizados en la superficie de las membranas celulares. La terapia biológica ha venido a revolucionar la forma de tratar ésta enfermedad sin embargo, se presentan efectos adversos que se deben considerar.

Objetivo: Evaluar la determinación de la frecuencia de los efectos adversos de etanercept en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Manuel Ávila Camacho UMAE, IMSS Puebla.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, prolectivo, unicéntrico y homodémico. Se revisó expedientes del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” IMSS de pacientes con artritis reumatoide de febrero del 2005 a febrero del 2018, se incluyó pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que recibieron etanercept, excluyendo expedientes de pacientes no derecho habientes así como los que no cumplieran criterios clínicos y paraclínicos de artritis reumatoide; se eliminaron los que no recibieron terapia biológica a base de etanercept.

Análisis estadístico: Se utilizó la aplicación PSSP de GNU para realizar análisis estadístico descriptivo y analítico.

Recursos.

Investigadores y asesores expertos, como recurso humano. Expedientes clínicos, material bibliográfico, hojas de recolección de datos, papelería y paquete de análisis estadístico como recursos materiales.

Infraestructura.

El hospital Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” IMSS cuenta con el equipo necesario de software para mejora y digitalización de imágenes de radiología, equipo de laboratorio clínico.

Experiencia del grupo.

El Dr. Salvador Salinas Saldívar, tiene la especialidad en Reumatología, adscrito al Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” UMAE, Puebla.

La Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban, cuenta con la especialidad en Pediatría, Alergia e Inmunología Clínica, Maestría en Inmunología Básica y en Homeopatía, Actualmente cursando el Doctorado en Excelencia Docente y adscrita actual de Alergología en Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” UMAE, Puebla.

La Dra. Ana Lucía Mateos Martínez es Médico General, actualmente se encuentra cursando el cuarto año de la especialidad en Medicina Interna en el Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” UMAE, Puebla.

Palabras claves: etanercept, efecto adverso, frecuencia.

ÍNDICE.

1. ANTECEDENTES.....	5
1.1 Generales.....	5
1.2 Específicos.....	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. HIPÓTESIS.....	21
5. OBJETIVOS.....	22
5.1 General.....	22
5.2 Específicos.....	22
6. MATERIAL Y MÉTODO.....	23
6.1 Diseño del estudio.....	23
6.2 Ubicación espacio y tiempo.....	23
6.3 Estrategia de trabajo.....	23
6.4 Marco muestral.....	23
6.4.1 Población fuente.....	23
6.4.2 Población elegida.....	23
6.4.3 Criterios de selección.....	23
6.4.3.1 Criterios de inclusión.....	23
6.4.3.2 Criterios de exclusión.....	24
6.4.3.3 Criterios de eliminación.....	24
6.5 Diseño y tipo de muestreo.....	24
6.6 Tamaño de la muestra... ..	24
6.7 Variable y escala de medición	24
6.8 Características de la variable.....	25
6.9 Método de recolección de datos.....	28
6.10 Técnica y procedimiento.....	28
6.11 Análisis de datos.....	28
7. LOGÍSTICA	29
7.1 Recursos humanos.....	29
7.2 Recursos materiales.....	29
7.3 Recursos financieros.....	29
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29

9. RESULTADOS.....	31
10. DISCUSIÓN.....	46
11. CONCLUSIONES.....	49
12. BIBLIOGRAFÍA.....	50
13. ANEXOS.....	54

1. ANTECEDENTES.

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una inflamación crónica de las articulaciones sinoviales. Las manifestaciones clínicas más comúnmente presentadas son el dolor, aumento del volumen, eritema y rigidez matinal (1).

La sinovitis inflamatoria afecta habitualmente a las articulaciones diartrodiales con una distribución simétrica. La inflamación sinovial produce la destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares características en fases posteriores (1).

Aunque no se conocen por completo las causas que la provocan se piensa en su aparición y desarrollo intervienen factores genéticos, ambientales y eventos al azar (1,2).

1.1.2 Epidemiología e implicaciones médicas.

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune común que se asocia con discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte temprana y costos socioeconómicos (2).

La prevalencia mundial se estima en alrededor del 1 %, pero se ha reportado que en algunas regiones de México esta prevalencia es de 2.5 (2,3).

La artritis reumatoide afecta más frecuentemente a mujeres con una prevalencia incrementada después de los 40 años, aunque también se puede desarrollar en mujeres en etapa reproductiva (2).

La estrategia de tratamiento actual, consiste en iniciar una terapia agresiva poco después del diagnóstico e ir escalonándola, guiándonos por una evaluación de la actividad de la enfermedad, en pos de la remisión clínica (3). Sin embargo, las terapias modificadoras de la enfermedad convencionales y biológicas actuales a veces fallan o solo producen respuestas parciales. Se carece de biomarcadores predictivos fiables de pronóstico, respuesta terapéutica y toxicidad. La remisión sostenida rara vez se logra y requiere una terapia farmacológica continúa (3,4).

1.1.3 Fisiopatología.

La patogenia de la artritis reumatoide es sumamente compleja, incluye una gran cantidad de mecanismos actuando conjunta o secuencialmente. En el escenario de la patogenia existe un sujeto portador de una determinada carga genética (antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad CMH, entre otros) que le confiere susceptibilidad para que una respuesta inmune frente a un antígeno desconocido (quizá infeccioso inicialmente) desencadene un cuadro inflamatorio sinovial que se perpetúa y en última instancia da lugar a la destrucción parcial del cartílago y otras estructuras articulares (4).

La contribución de la genética en la artritis reumatoide se basa en la agregación familiar de la enfermedad y en la mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. El Antígeno de leucocito humano DR (HLA-DR) sin embargo, sugiere más un marcador de gravedad y cronicidad de la enfermedad que de susceptibilidad. Se ha demostrado relación entre el DR4 y la aparición de erosiones, la positividad del factor reumatoide y la aparición de manifestaciones extraarticulares.

Existe un papel central de los macrófagos y fibroblastos sinoviales en la producción de citoquinas. El factor de necrosis tumoral TNF- y la interleucina 1 (IL-1) mediadores solubles de inducir la síntesis de muchos otros que amplifican su función. Esto hace que estas dos citoquinas ejerzan una acción hegemónica dentro de la compleja «red de citoquinas» que operan en la enfermedad. TNF induce la liberación de metaloproteasas de matriz a partir de neutrófilos, fibroblastos y condrocitos; induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial implicadas en la migración de leucocitos a sitios extravasculares de inflamación; y estimula la liberación de otras citoquinas proinflamatorias. Por tanto, su inhibición constituye un objetivo terapéutico razonable (4,5).

El papel de los linfocitos T en la patogenia de la AR ha sido también objeto de debate en los últimos años. Hipótesis más recientes sobre el papel de células presentadoras de antígeno, o sobre la existencia de estímulos por contactos intercelulares, o por la acción de nuevas citoquinas como la IL-15 o la IL-17, abren nuevas vías para tratar de entender mejor el papel de la célula T en esta enfermedad. (5).

1.1.4 Diagnóstico.

La AR es una enfermedad que se manifiesta como poliartritis de pequeñas articulaciones y/o grandes articulaciones. Esta afectación de las grandes y pequeñas articulaciones es de forma simétrica en la mayoría de casos. Las manifestaciones articulares básicas se caracterizan por tumefacción, dolor y deformidad. En algunos pacientes, el comienzo de la enfermedad se caracteriza por astenia y dolor musculoesquelético hasta que se hace evidente la sinovitis (6).

El dolor inflamatorio de las articulaciones se caracteriza por ser de tipo continuo, más intenso en reposo, de predominio nocturno y que va acompañado de rigidez matutina. Los daños estructurales generalmente son irreversibles, están causados por la sinovitis crónica y aparecen conforme avanza la enfermedad (6,7). Aunque la localización fundamental de las lesiones producidas en la AR es la membrana sinovial, a veces se pueden ver afectadas otras estructuras lo que convierte a la AR en una enfermedad sistémica y no órgano-específica (7).

Existen diferentes manifestaciones de la AR entre las que se encuentran:

a) **Nódulos reumatoides:** son las manifestaciones extraarticulares más características de la AR. Generalmente se asocian a enfermedad severa y FR positivo. Suelen ser subcutáneos pero a veces aparecen en la sinovial y en otras zonas. Son de consistencia firme y redondeados, pueden ser móviles sobre los planos profundos o estar adheridos al periostio o los tendones (7,8).

b) **Vasculitis:** es una complicación rara y cualquier vaso del organismo puede resultar afectado. El signo clínico más frecuente es la presencia de infartos digitales que en ocasiones evoluciona a gangrena. En las manifestaciones secundarias de las vasculitis encontramos úlceras crónicas en miembros inferiores, arteritis necrotizante de vasos mesentéricos, coronarios y renales (7,8).

c) **Manifestaciones pulmonares:** las manifestaciones pulmonares son frecuentes. Dentro de estas manifestaciones encontramos la pleuritis (con o sin derrame), fibrosis intersticial progresiva, nódulos pulmonares. El líquido del derrame pleural se caracteriza por ser un exudado con cifras muy bajas de glucosa, factor reumatoide positivo y complemento bajo (7,8).

d) **Manifestaciones cardiovasculares:** se pueden presentar derrame pericárdico con o sin pericarditis. Los nódulos reumatoides cardiacos se demuestran en estudios de autopsia y se observan en el miocardio y las válvulas y pueden causar alteraciones en la conducción aunque son una manifestación extraordinariamente rara (7,8).

e) **Manifestaciones oculares:** más del 25% de los pacientes pueden presentar xeroftalmia y xerostomía pero sólo de un 10 a un 15% de ellos reúnen los criterios necesarios para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren (SS) Secundario (7,8).

f) **Manifestaciones hematológicas:** con frecuencia puede aparecer anemia normocítica hipocrómica debido a pérdidas crónicas por vía gastrointestinal, niveles bajos de hierro, absorción deficiente y eritropoyesis alterada. Otras alteraciones presentes pueden ser leucocitosis y trombocitosis (7,8).

g) **Síndrome de Felty:** triada formada por AR, neutropenia ($<2.000/mm^3$) y esplenomegalia que se observa en enfermos con larga evolución y seropositividad. Su tratamiento requiere un control exhaustivo de la actividad inflamatoria de la AR (7,8). El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia clínica y los hallazgos de la exploración en la que se debe objetivar sinovitis presente al menos durante 6 semanas, apoyado por datos de laboratorio y radiológicos.

Con propósito de clasificación de los pacientes se emplean los criterios de clasificación para la AR establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) en el año 1987. (9,10).

Para un mejor abordaje de este grupo de pacientes se han establecido criterios de clasificación que permiten definir grupos de individuos con AR para estandarizar su incorporación a los trabajos clínicos y estudios relacionados (9).

Tabla 1: Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del American College of Rheumatology (1987).

Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más
Artritis de 3 o más grupos de articulaciones	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas.
Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe de estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe de existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Fuente: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24

Los nuevos criterios de AR establecidos en el 2010 a diferencia de los criterios de 1987 son aplicables a una determinada población diana que debe tener las siguientes características: (9,10).

Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad. (9).

Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas (9).

Tabla 2. Criterios para Artritis Reumatoide de la ACR.

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4- 10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos altos (> 3VN)	3
<i>Reactantes fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1

Fuente: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative Arthritis Rheum., 62 (2010), pp. 2569-2581

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que: (9).

- Tengan erosiones típicas de AR.
- Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo.

Radiografías de manos y muñecas: Presencia de osteopenia periarticular, erosiones óseas, subluxación articular (Figura 1).



Figura 1. Radiografías anteroposterior de manos pacientes con AR. En la radiografía N° 1 se observan alteraciones típicas de la AR: inflamación de tejidos blandos alrededor de las articulaciones metacarpofalángicas y muñeca, con estrechamiento difuso del espacio en las articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y radiocarpiana. Las manos presentan deformidad en ráfaga característica de un estadio avanzado de la enfermedad. En la radiografía N°2 se observan disminución de los espacios articulares y erosiones óseas en las articulares metacarpofalángicas, interfalángicas y carpos de ambas mano. Osteopenia articular rodea todas las articulaciones.

1.1.5 Tratamiento.

El tratamiento de la AR ha sido revolucionado por el descubrimiento del papel de ciertas citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), en la patogénesis de la enfermedad. TNF- α es una citocina que es central para la cascada inflamatoria que modula la respuesta inmune, con efectos poderosos en muchos aspectos de la inmunidad celular y humoral. Se ha observado una elevación de los niveles de TNF- α en el líquido sinovial y en la membrana sinovial de pacientes con AR. Debido a su influencia sobre varias células en la membrana sinovial, como macrófagos, sinoviocitos, condrocitos y osteoclastos, el TNF- α

induce inflamación local y formación de pannus, lo que lleva a la erosión del cartílago y la destrucción ósea. Se observan niveles más altos de TNF- α circulante en pacientes con mayor actividad de la enfermedad y enfermedades destructivas, ya que la activación de los osteoclastos depende de la dosis (11,12).

Desde los primeros avances de los inhibidores de TNF- α en la AR en la década de 1980, cinco fármacos diferentes basados en el bloqueo del TNF- α han entrado en uso clínico: etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GLM) y certolizumab pepol (CZP) (12,13).

Etanercept (ETN) es una proteína genéticamente modificada que comprende dos moléculas del dominio extracelular del receptor II del TNF y la porción Fc de IgG1, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor -2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/P75), unido al dominio FC de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH₂ y CH₃, pero no la región CH₁ de la IgG1 humana. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica de Etanercept es 1.7×10^6 unidades /mg. Etanercept tiene la semivida más corta de inhibidores de TNF disponibles de 3-5,5 días y se administra por vía subcutánea, ya sea semanalmente (50 mg) o dos veces a la semana (25 mg). El aumento de la dosis de ETN de 50 mg una vez a la semana a 50 mg dos veces a la semana en respondedores subóptimos mejoró las tasas de respuesta, pero no significativamente. En la prueba TEMPO, se encontró una tasa de respuesta clínica más alta y una menor progresión radiográfica de los pacientes tratados con terapia combinada de Etanercept (ETN) más Metrotexate (MTX) en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con ETN o MTX. El ensayo PRESERVE analizó la posibilidad de retirada de ETN después de lograr una baja actividad de la enfermedad sostenida (LDA) y encontró que los pacientes que seguían la terapia combinada de MTX más ETN lo hicieron mejor en el mantenimiento de LDA en comparación con aquellos en los que se retiró ETN (13).

Se define como efecto adverso a las manifestaciones aisladas que sobrevienen en relación temporal con la administración de un fármaco o que por sus características (racimos típicos de

síntomas) se consideran relacionadas con la administración aunque su aparición sea tardía. (14).

Se ha informado casos de sepsis e infecciones graves con el uso de Etanercept, siendo muchos de estos acontecimientos graves en pacientes con enfermedades subyacentes. Ensayos clínicos han reportado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Etanercept; la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión o infecciones crónicas no ha sido evaluada. El tratamiento también está asociado a la formación de anticuerpos autoinmunes. (15,16).

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria; se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con ETN debería interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

En pacientes tratados con Etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica. (16).

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia post-comercialización. En la clasificación por órganos, las reacciones adversas están enumeradas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $1/1.000$, $1/10.000$, poco frecuentes ($>1/1.000$, $1/10.000$, raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$). (16).

Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: Infecciones (incluyendo infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, cistitis, infecciones en la piel).

Poco frecuentes: Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis).

Raras: Tuberculosis

Alteraciones hematológicas o linfáticas: Poco frecuentes: Trombocitopenia

Raras: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.

Muy raras: Anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmune: Frecuentes: Reacciones alérgicas (ver trastornos del tejido subcutáneo y de la piel), formación de autoanticuerpos.

Raros: Reacciones anafilácticas/alérgicas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo)

Trastornos del sistema nervioso: Raros: Convulsiones Cuadros desmielinizantes del SNC sugestivos de esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa.

Trastornos hepatobiliares: Raros: Elevación de los niveles de enzimas hepáticas.

1.2. Antecedentes específicos.

1.2.1 Etanercept y efectos adversos.

El problema principal asociado al uso de las terapias biológicas es un aumento moderado en el riesgo de infecciones graves con respecto al observado con las terapias convencionales.

Heiberg y colaboradores en 2005, en Noruega, realizaron un estudio longitudinal, observacional y multicéntrico para comparar la efectividad del factor de necrosis tumoral: agentes de bloqueos (etanercept e infliximab) en pacientes con artritis reumatoide y pacientes con espondilitis anquilosante. Los criterios de elegibilidad fueron cumplidos por 327 pacientes con AR y 71 pacientes con EA. Entre los pacientes con AR, el 78,3% eran positivos al factor reumatoide, el 76,5% tenía enfermedad erosiva y el 29,4% tenía nódulos. Se realizó seguimiento con las escalas a los 3 y 6 meses. Ambos grupos tuvieron mejoras en todas las medidas a los 3 y 6 meses. Todas las mejoras fueron numéricamente superiores en el grupo de espondilitis anquilosante en comparación con el grupo de artritis reumatoide. Por lo que se concluye que estos resultados apoyan la idea de que los pacientes con espondilitis anquilosante deberían tener el mismo acceso a los agentes bloqueadores del TNF que los pacientes con artritis reumatoide.

Bernal Rivera y colaboradores en 2006, en Sevilla, España realizaron un estudio observacional, prospectivo, durante 12 meses, de una cohorte de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, que iniciaron tratamiento con adalimumab o etanercept entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Se analizó por intención a tratar y se cuantificaron las reacciones adversas. Se incluyeron 99 pacientes, 50 con adalimumab y 49 con etanercept, en su mayoría eran mujeres, en la quinta década de la vida, con factor reumatoide positivo, de larga evolución que habían recibido al menos 3 fármacos modificadores de la enfermedad previos, la mayoría con metrotexato y la mitad en tratamiento con corticoides. Las reacciones adversas durante el periodo de seguimiento se presentaron en los primeros seis meses de tratamiento. Las reacciones adversas más graves obligaron a la suspensión del tratamiento con el fármaco. Las reacciones adversas asociadas a Etanercept fueron dermatitis numular (2.04%),

infecciones respiratorias (2.04%), siendo las más importantes fiebre, taquicardia, disnea, edema de miembros inferiores (4.08%).

Pérez-Zafrilla y colaboradores en 2007, en Madrid, España, describieron la frecuencia de la aparición de las reacciones relacionadas con la administración, los síntomas asociados, la ventana de exposición desde el inicio de terapia biológica y si hay diferencia entre infliximab, etanercept y adalimumab en artritis reumatoide, con una muestra de 442 pacientes. Se realizó un análisis descriptivo de las reacciones adversas desde el inicio del registro hasta junio de 2006. Se estimó la tasa de incidencia de reacciones adversas con intervalos de confianza (IC) de 95%. Se comparó las características clínicas de los pacientes de BIOBADASER con y sin reacción adversa mediante los tests apropiados a la distribución de las variables. Se registró un total de 496 reacciones adversas relevantes en 442 pacientes, lo que representa un 19.6 % (496/2.531) de todos los acontecimientos adversos comunicados y un 6.3% de los pacientes registrados (442/6.969) La tasa de incidencia por 1.000 años-paciente con infliximab es de 28 casos (IC del 95%, 25-31), con etanercept 0.2 (IC del 95% 0.1-0.4) y con adalimumab 0.2 (IC del 95%, 0.07-0.7). En las reacciones adversas tardías los síntomas comunicados con más frecuencia son erupciones, fiebre, malestar general y mialgias.

Senabre-Gallego y colaboradores en 2011, realizaron un estudio prospectivo de cohortes. En donde se evaluó la supervivencia del tratamiento con etanercept y las causas de discontinuación en una cohorte local de pacientes en tratamiento biológico en una muestra de 205 pacientes. En 48% el diagnóstico fue artritis reumatoide, 33% espondilitis anquilosante, 11% artritis psoriásica y 8 % otros diagnósticos. Las causas de discontinuación de etanercept fueron entre otras: ineficacia en 30 pacientes (65%), acontecimiento adverso en 15 pacientes (33%) y pérdida de seguimiento en 1 paciente (2%). Los acontecimientos adversos registrados fueron: infección en 4 pacientes, reacción cutánea post-inyección en 3 pacientes, neoplasia en 2 pacientes y otras causas en 6 pacientes. La supervivencia estimada de etanercept al año de tratamiento fue del 64% (IC del 95%, 54-74), a los dos años del 59% (48-69) y a los 5 años del 43% (30-52), y la del resto de terapia biológica fue del 61% (51-68), el 47.5% (40-55) y el 23% (10,5-32) respectivamente. Por lo que la terapia con etanercept resulta superior a la obtenida con el resto de terapia biológica.

Gashi y colaboradores en 2014, realizaron un estudio retrospectivo y unicéntrico en donde se determinó la eficacia y la seguridad del tratamiento con rituximab y etanercept más metrotexato en pacientes con artritis reumatoide activa, así como explorar la farmacogenética y la farmacodinamia de rituximab y etanercept. El estudio se realizó en la clínica de reumatología del centro universitario en Prishtina durante los años 2009-2011. Se evaluó la eficacia y seguridad primaria a las 24 semanas, se asignaron al azar para recibir Rituximab por vía intravenosa y etanercept 25 mg dos veces por semana, ambos con metrotexato de fondo. Se trabajó con una población de 20 pacientes, 15 mujeres y 5 hombres en el grupo tratado con rituximab y 13 pacientes, 8 mujeres y 5 hombres en el grupo tratado con etanercept. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron con la primera infusión de rituximab y fueron de gravedad leve a moderada. El evento adverso asociado con Etanercept más común es la reacción en el lugar de la inyección, que se desarrolla en el 37% de los pacientes. Esta reacción se caracteriza por el desarrollo de eritema leve, picazón, dolor e hinchazón. La frecuencia de reacción en el lugar de inyección disminuye con el tiempo. Finalmente se concluyó que los efectos terapéuticos mediados por el etanercept son rápidos y sostenidos. Se encontró que combinar etanercept con metrotexato es seguro y más efectivo que el tratamiento con metrotexato solo en el tratamiento de la artritis reumatoide.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS					
Tipo de estudio	Autor	Diseño del estudio	N	Resultados	P
The Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor–Blocking Agents in Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis.	Marte S. Heiberg, Bjørn-Yngvar Nordva°g, Knut Mikkelse, et al.	Longitudinal, observacional y multicéntrico. 2005	327 pacientes con AR y 71 pacientes con AS	A los 3 meses, los cambios fueron significativamente mejores en el grupo AS en comparación con el grupo RA para todas las medidas, excepto en los puntajes de funcionamiento social SF-36.	N/A

Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel.	L. Bernal Rivera, Guerrero Aznar, A. Monzón Moreno, et al.	Estudio observacional y prospectivo. 2006	99 pacientes	Las reacciones adversas asociadas a Etanercept fueron dermatitis numular (2.04%), Infecciones respiratorias (2.04%), siendo las más importantes fiebre, taquicardia, disnea, edema de miembros inferiores (4.08%).	N/A
Adverse Reactions Related to the Administration of TNF Inhibitors. Analysis of a Registry of Biologic Therapy.	Beatriz Pérez-Zafrilla, Miguel Ángel Descalzo, Loreto Carmona, et al.	Estudio descriptivo y observacional 2007	442 pacientes	Más del 20% de las reacciones adversas ocurren después de 15 meses de tratamiento, incluso aparecen después de 5 años. En las reacciones adversas tardías los síntomas comunicados con más frecuencia son erupciones, fiebre, malestar general y mialgias.	N/A
Duration of treatment with etanercept and motives for discontinuation in a cohort of patients with rheumatic disease.	José Miguel Senabre-Gallego, José Rosas-Gómez de Salazar, Gregorio Santos-Soler, et al.	Estudio observacional y prospectivo. 2011.	92 pacientes	Los acontecimientos adversos fueron: infección (4 pacientes), reacción cutánea post-inyección (3), uveítis (3), neoplasia (2) y otros (3). La supervivencia estimada de ETN al año de tratamiento fue del 64% .	N/A
Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biologic DMARDS (Rituximab and Etanercept)	Afrim A. Gashi, Sylejman Rexhepi, Idriz Berisha, et al.	Retrospectivo y unicéntrico. 2014.	20 pacientes	El evento adverso más relacionado a Etanercept es la reacción en el sitio de inyección, que se desarrolla en 37% de los pacientes. Entre otras prurito, edema.	N/A

2. JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad que por su evolución crónica amerita inicio temprano de fármacos modificadores de la enfermedad, debido a sus efectos secundarios, pérdida de eficacia o bien la gravedad del paciente amerita posteriormente terapia biológica.

Los efectos adversos asociados a la terapia biológica representan que dicho fármaco pueda discontinuarse para el tratamiento de la artritis reumatoide y así condicionar al uso de una nueva opción.

A pesar del impacto de los efectos adversos del etanercept en pacientes con artritis reumatoide; la frecuencia en el hospital “Manuel Ávila Camacho” UMAE, Puebla, es desconocida. La mortalidad, morbilidad y los altos costos asociados a la atención integral de estos pacientes, hace imperiosa la necesidad de conocer la frecuencia de la misma, para así desarrollar medidas específicas para disminuir el impacto económico que implica el tratamiento de estos pacientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los efectos adversos de la terapia con etanercept en pacientes con artritis reumatoide, es desconocida. Una de las problemáticas presentes en Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, es la presencia de los distintos efectos adversos que están relacionados con la terapéutica a base del etanercept, mismos que pueden ser inocuos hasta los que pueden condicionar a la mortalidad en el paciente con artritis reumatoide. En este trabajo se plantea recopilar y analizar la información que permita conocer la frecuencia de dichas complicaciones en mencionado nosocomio, con lo cual se podrían tomar medidas específicas para disminuir los costos en la atención de estos pacientes.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia de los efectos adversos de etanercept en los pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Manuel Ávila Camacho, UMAE, Puebla?

4. HIPÓTESIS.

Se proponen las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula: No son frecuentes los efectos adversos de etanercept en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Manuel Ávila Camacho UMAE, Puebla.

Hipótesis alternativa: Son frecuentes los efectos adversos de etanercept en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Manuel Ávila Camacho UMAE, Puebla.

5. OBJETIVOS.

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de los efectos adversos de etanercept en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital "Manuel Ávila Camacho" UMAE, Puebla.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir los datos demográficos de la población de pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept en el hospital (género, edad).
- Describir el tipo de efecto adverso presentado.
- Describir el tiempo de evolución de la artritis reumatoide.
- Describir la terapéutica previa y concomitante al uso de etanercept.
- Determinar el tiempo de presentación de los efectos adversos posterior a la aplicación de etanercept.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

El estudio será descriptivo, cuyas características son:

- Por la participación del investigador: Observacional.
- Por la temporalidad del estudio: Transversal.
- Por la direccionalidad: Retrospectivo.
- Por la información obtenida: Prolectivo.
- Por la institucionalidad: Unicéntrico.
- Por el tipo de población: Homodémico.

6.2 UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO.

En este trabajo se revisaron expedientes de pacientes de la UMAE General de división "Manuel Ávila Camacho IMSS-Puebla" en tratamiento con etanercept, Febrero del 2005 a Febrero 2017.

6.3 MARCO MUESTRAL.

6.3.1 POBLACIÓN FUENTE.

Pacientes del Hospital de especialidades Puebla CMN UMAE "Manuel Ávila Camacho"

6.3.2 POBLACIÓN ELEGIDA.

Se incluyeron hombres y mujeres del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" IMSS con diagnóstico de artritis reumatoide quienes utilizan terapia a base de etanercept.

6.3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

6.3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de ambos sexos
- Mayores de 18 años
- Con diagnóstico de artritis reumatoide y en tratamiento con etanercept, del Hospital de especialidades Puebla CMN UMAE "Manuel Ávila Camacho".

6.3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Expedientes de pacientes no derecho habientes al instituto.
- Expedientes de pacientes que no cumplen criterios clínicos y paraclínicos de efectos adversos.

6.3.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que no cursarán con efectos adversos.
- Expedientes clínicos incompletos.

6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron hombres y mujeres del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" IMSS a quienes se les realizó diagnóstico de artritis reumatoide y presentaron efectos adversos, con el uso de etanercept durante el periodo de Febrero 2005 a Febrero 2018, el tamaño de la muestra será a conveniencia del investigador.

6.5 VARIABLES.

1. Edad del paciente con artritis reumatoide
2. Género del paciente con artritis reumatoide
3. Efecto adverso incluyendo dermatológico, infeccioso y hematológico.
4. Tiempo de evolución de la artritis reumatoide
5. Terapéutica previa y concomitante incluyendo metrotexate, prednisona, leflunomida, cloroquina, infliximab, adalimumab, rituximab.
6. Tiempo transcurrido desde la aplicación de etanercept a la presentación del efecto adverso
7. Hipertensión
8. Tabaquismo
9. Diabetes Mellitus

6.5.1 VARIABLES DE LA POBLACIÓN.

VARIABLE.	TIPO.	ESCALA.	UNIDAD.
Edad.	Cuantitativa.	Discreta.	Años.
Género.	Cualitativa.	Nominal Binaria.	Masculino/Femenino.

6.5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO.

VARIABLE.	TIPO.	ESCALA.	UNIDAD.
Efecto adverso	Cualitativa.	Nominal Binaria.	Presente/Ausente.
Tiempo de evolución de la artritis reumatoide	Cuantitativa	Discreta	Años.
Terapéutica previa al uso de etanercept	Cualitativa	Nominal No Binaria	Metrotexate, Prednisona, Leflunomida, Cloroquina, Infliximab, Adalimumab, Rituximab
Tiempo transcurrido entre la aplicación de etanercept y efecto adverso	Cuantitativa.	Discreta.	Días, meses.
Tipo de efecto adverso	Cualitativa.	Nominal	Dermatológico, Infeccioso, Hematológico.

VARIABLES CONFUSORAS.

VARIABLE	TIPO.	ESCALA.	UNIDAD.
Hipertensión Arterial Sistémica.	Cualitativa.	Nominal Binaria.	Presente/Ausente.
Tabaquismo.	Cualitativa.	Nominal Binaria.	Presente/Ausente.
Diabetes Mellitus.	Cualitativa.	Nominal Binaria.	Presente/Ausente.

6.6 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL.

- Edad.

Definición conceptual.- Tiempo de vida de una persona, desde el nacimiento a la fecha actual.

Definición operacional.- Años cumplidos desde su nacimiento del paciente con diagnóstico de artritis reumatoide.

- Género.:

Definición conceptual.- Categoría a la cual se le asigna a un individuo según el sexo a que pertenece.

Definición operacional.- Categoría que subraya la diferencia sexual entre hombre o mujer de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

- Efecto adverso:

Definición conceptual.- Manifestaciones aisladas o en síndrome que sobrevienen en relación temporal con la administración de un fármaco o que por sus características (racimos típicos de síntomas) se consideran relacionadas con la administración aunque su aparición sea tardía.

Definición operacional.- Presencia o ausencia de efecto adverso en pacientes con artritis reumatoide.

- Tiempo transcurrido desde la aplicación de etanercept al efecto adverso.

Definición conceptual.- Días transcurridos desde la aplicación hasta el desarrollo de efecto adverso.

Definición operacional.- Cantidad de años, meses y días transcurridos desde la aplicación hasta el desarrollo de efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide.

- Tipo de efecto adverso

Definición conceptual.- Manifestación posterior a la aplicación de etanercept

Definición operacional.- Alteraciones dermatológicas, hematológicas e infecciosas posterior a la aplicación de etanercept

- Hipertensión:

Definición conceptual.- Se define como la cuantificación de cifras tensionales arriba de 140/90 mmHg.

Definición operacional.- Presencia o ausencia de hipertensión arterial al momento del diagnóstico de artritis reumatoide.

- Diabetes Mellitus:

Definición conceptual.- Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre.

Definición operacional.- Ausencia o presencia de Diabetes Mellitus al momento del diagnóstico de artritis reumatoide.

6.7 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se utilizará una hoja de recolección de datos clínicos de acuerdo a la información obtenida de los expedientes clínicos de la UMAE “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla. (Ver anexo).

6.7.1 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO.

1. Se realizó una búsqueda en los expedientes clínicos de todos los pacientes de la UMAE “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla,
2. Pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide.
3. Pacientes con AR bajo tratamiento con etanercept.
4. Se registraron las variables incluidas en el protocolo de estudio y se realizó el análisis estadístico.

6.7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó aplicación PSSP de GNU para la realización del análisis estadístico descriptivo y analítico.

7. LOGÍSTICA.

7.1 RECURSOS HUMANOS.

- Investigador
- Asesores expertos

7.2 RECURSOS MATERIALES.

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Papelería, computadora, impresora
- Paquete para análisis estadístico

7.3 RECURSOS FINANCIEROS.

- Recursos propios del investigador principal
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000 (19).

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca

de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Por tratarse de un estudio de revisión de expedientes no amerita carta de consentimiento informado.

En todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes.

8. RESULTADOS.

Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept.

Se encontró con listado de pacientes, con un total de 38 pacientes con artritis reumatoide en terapia con Etanercept en doce años, de los cuales se contó con 37 expedientes y finalmente 19 cumplieron con todos los criterios de selección.

Las características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos considerados en este estudio fueron: edad y género.

9.1.1 EDAD DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

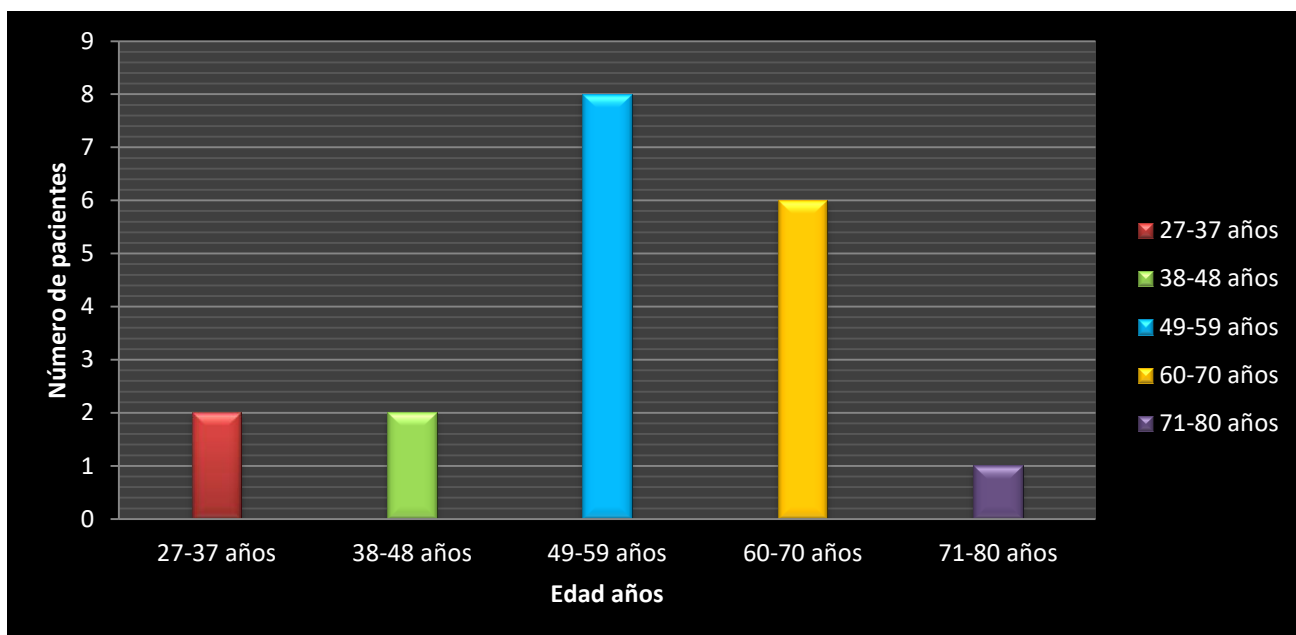
De los 19 pacientes estudiados, los rangos de edad que se encontraron fueron entre 27 y 72 años, la media de edad fue de 53.89 años +/- 12.18 años (**Tabla 3**), predominando el grupo de 49-59 años (**Gráfica 1**).

Tabla 3. Edad de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.

N° de pacientes	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coef. variación
19	53.89	55	49	12.18	148.54	45	22.61

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 1. Rango de edad predominante en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.1.1 GÉNERO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT

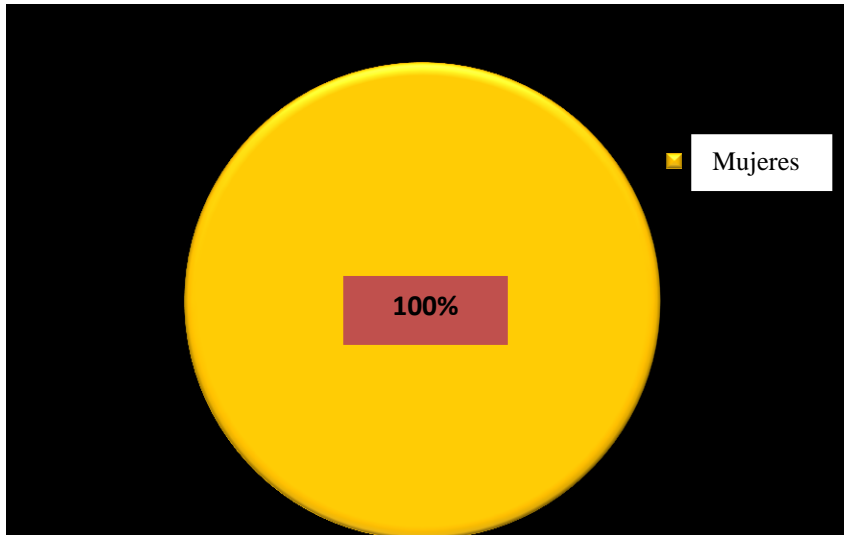
De los 19 pacientes estudiados, predominó el género femenino con 100% (Tabla 4, Gráfica 2).

Tabla 4. Género de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.

Género	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Hombre	0	0	0	0	0	0
Mujer	100%	100	100	100	100	+/- 0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 2. Predominio de género en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.2 FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: VARIABLES DE ESTUDIO.

Las características consideradas en este estudio fueron: presencia de efecto adverso, tiempo de evolución de la artritis reumatoide, tratamiento previo y concomitante, tiempo transcurrido desde la aplicación de Etanercept a la presentación del efecto adverso e índices de actividad de la enfermedad.

9.2.1 EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT.

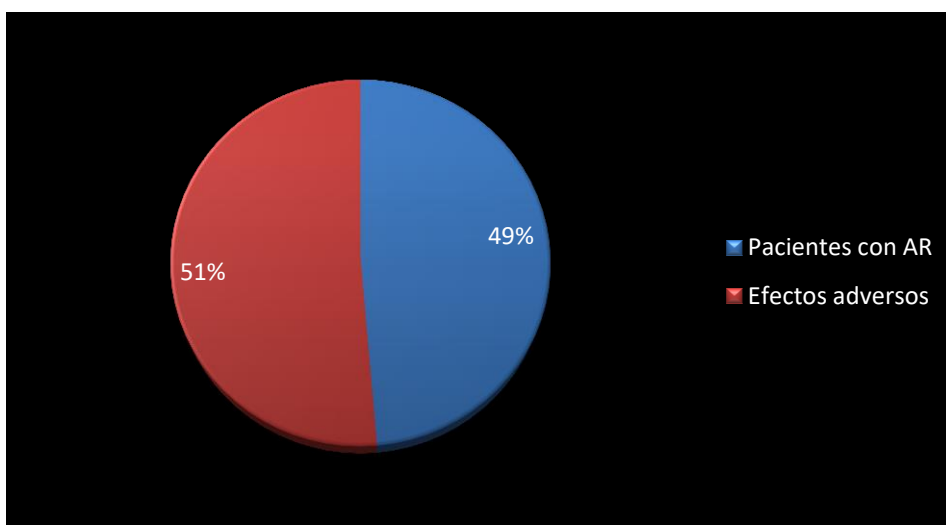
De los 37 pacientes con artritis reumatoide durante el periodo comprendido de febrero del 2005 a febrero del 2018, 19 presentaron efectos adversos, representando el 51.37 % del total de la población con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept en 13 años (**Tabla 5, Gráfica 3**).

Tabla 5. Pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.

Total de pacientes en tratamiento con Etanercept	Total de pacientes que presentaron efectos adversos
37	19 (51.37%)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Representación de pacientes con efectos adversos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.2.2 TIEMPO DE LA EVOLUCIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

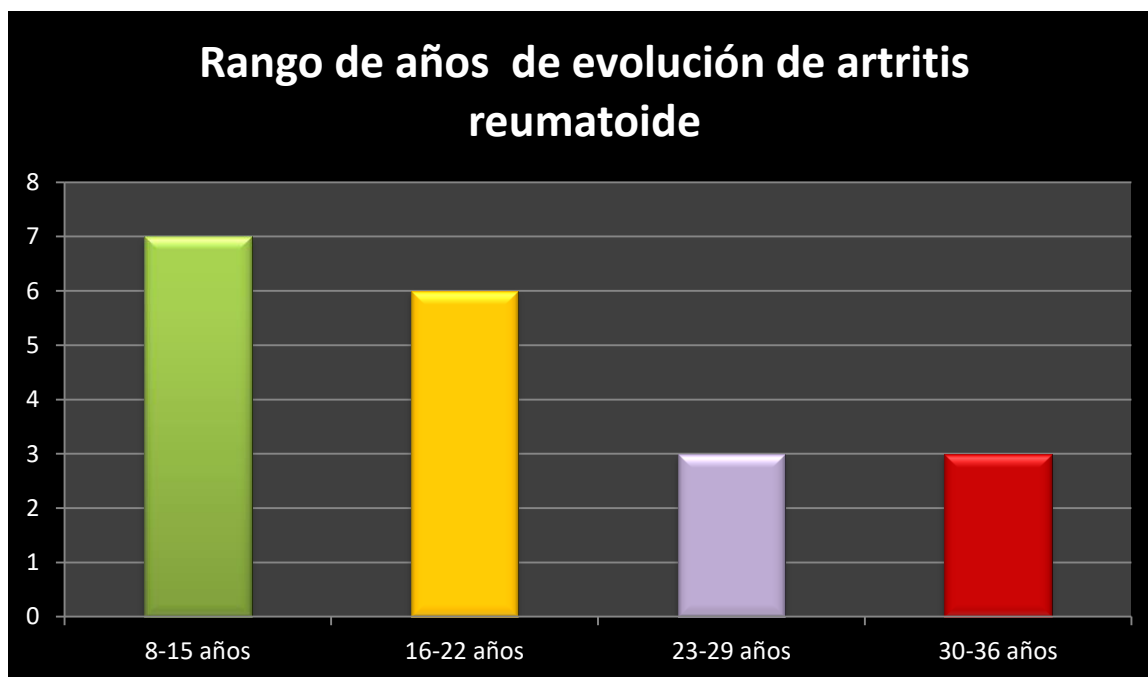
De los 19 pacientes con artritis reumatoide y que presentaron efectos adversos con etanercept, el promedio del tiempo de evolución de su enfermedad fue de 18.22 años +/- 8.52 años.

Tabla 6. Tiempo de evolución de la artritis reumatoide en pacientes en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.

N° de pacientes	Media	Moda	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de variación
19	18.22	19	19	72.60	8.52	0.46

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 4. Tiempo de evolución de la artritis reumatoide en pacientes en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.2.3 TIEMPO DE PRESENTACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POSTERIOR AL INICIO DE TERAPIA FARMACOLÓGICA.

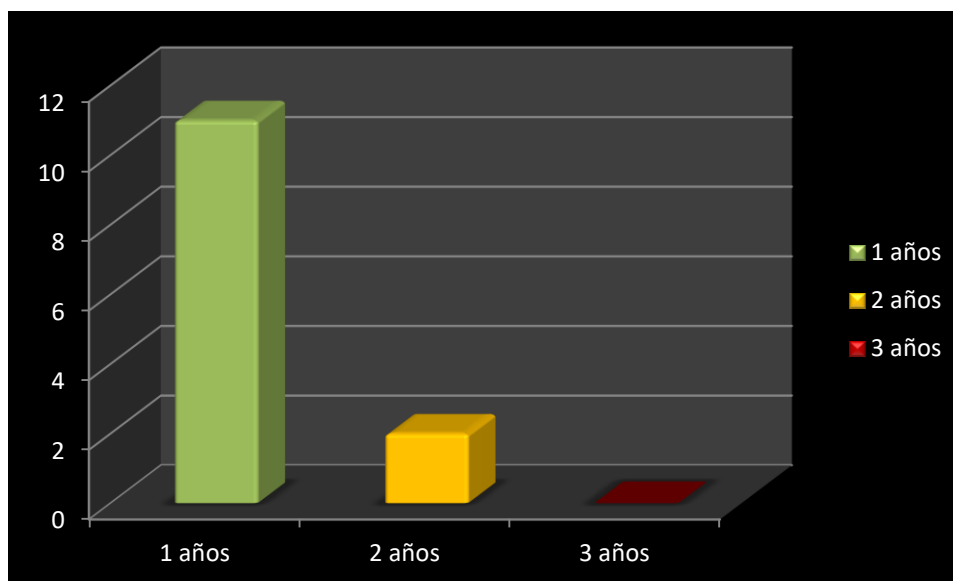
De los 19 pacientes con efectos adversos y artritis reumatoide en tratamiento con etanercept, se encontró que se desarrolla con mayor frecuencia en los primeros tres años de su aplicación.

Tabla 7. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. Rango 1-3 años.

Rango	Media	Moda	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de variación
1-3 años						
19	1.15	1.0	1.0	0.14	0.37	34.54

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 5. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. (Rango 1-3 años).



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 8. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. (Rango 4-6 años).

Rango años	4-6	Media	Moda	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de variación
19		1.0	1.0	1.0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. (Rango 4-6 años).

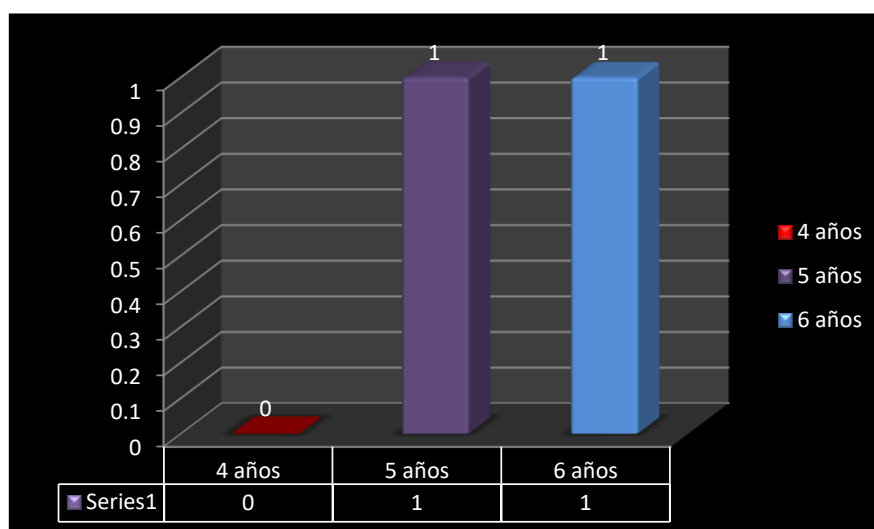
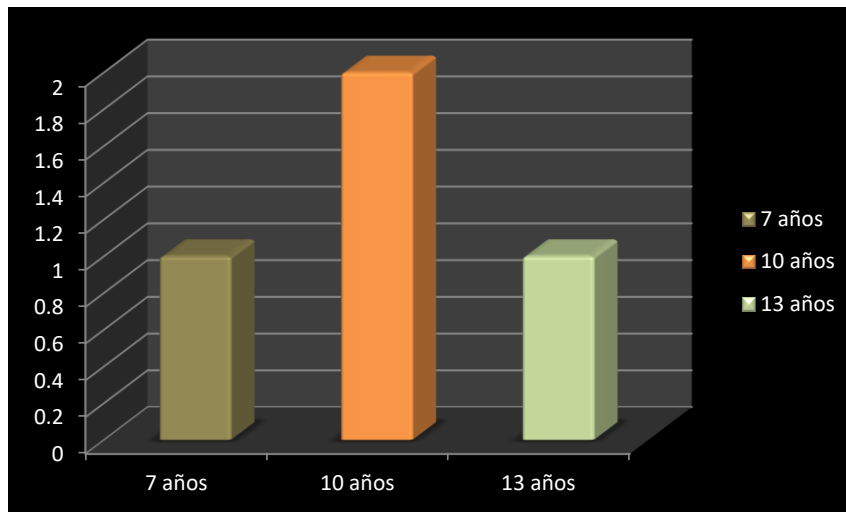


Tabla 9. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. (Rango 7 o más años).

Rango años	7 o más años.	Media	Moda	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de variación
19		1.33	1.0	1.0	0.33	0.57	43.30

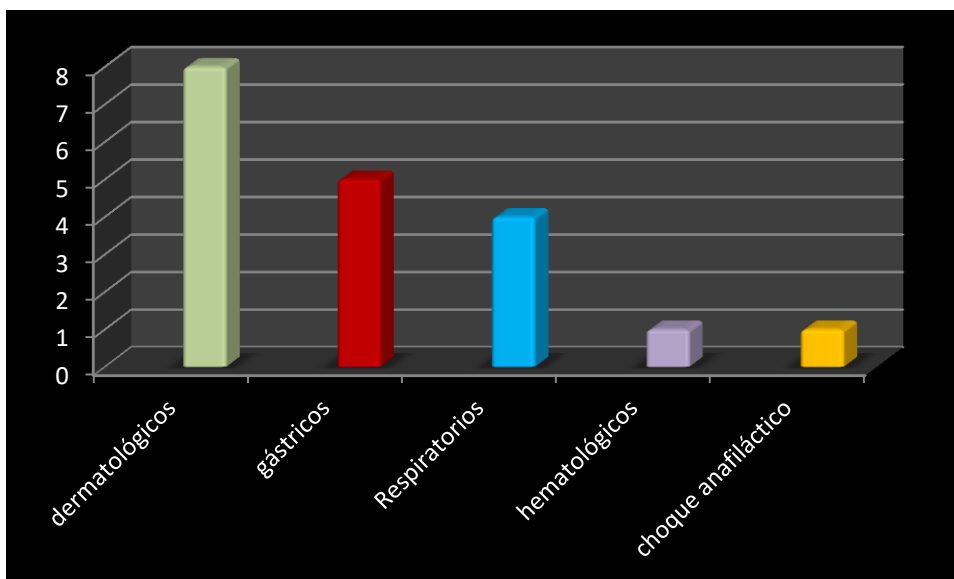
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Tiempo de evolución en la que los pacientes con artritis reumatoide presentaron efectos adversos posteriores al uso de etanercept. Rango 7 o más años.



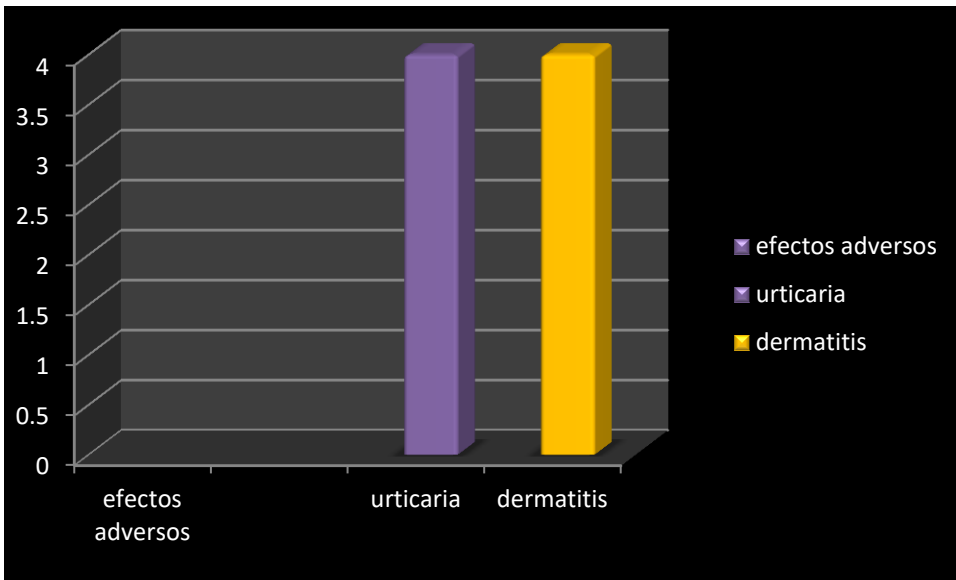
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 8. Tipos de efectos adversos presentados posterior al uso de etanercept.



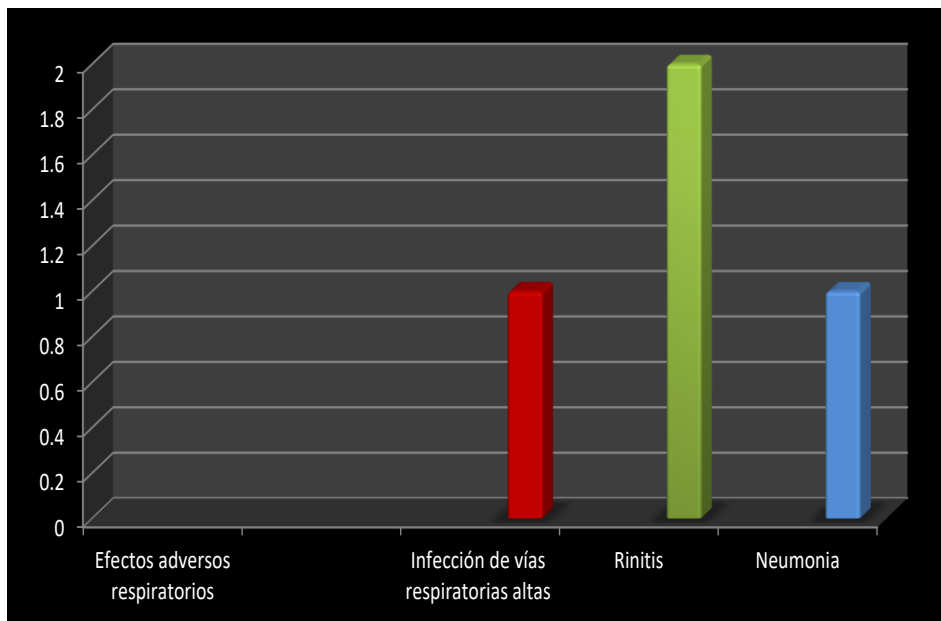
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 9. Efectos adversos dermatológicos presentados posteriores al uso de etanercept.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 10. Efectos adversos respiratorios presentados posteriores al uso de etanercept.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.2.4 TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETARNECEPT Y EFECTOS ADVERSOS.

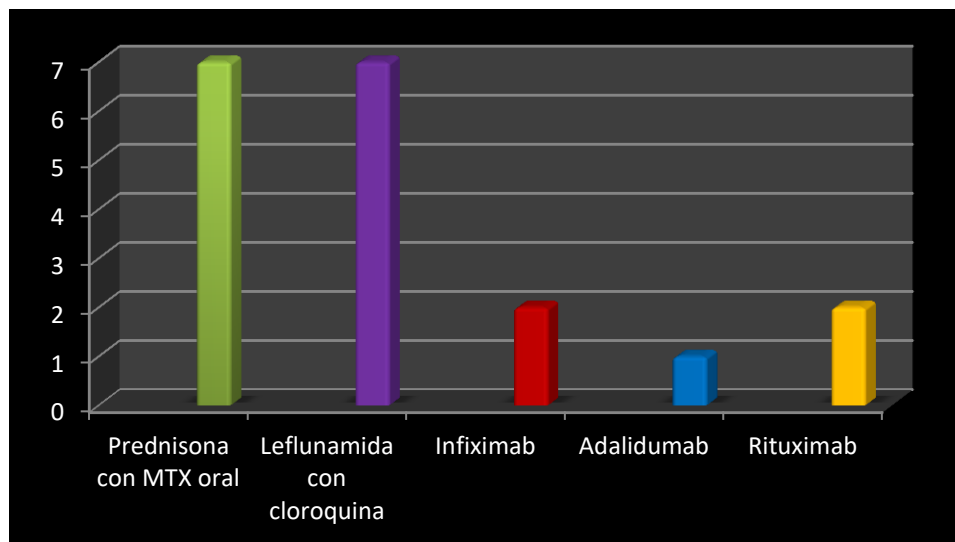
De los 19 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentaron efectos adversos , en tratamiento concomitante se observa que el tratamiento con metrotexate con prednisona oral y leflunomida con cloroquina se encuentran con igual porcentaje de 36.84%, al igual que en tratamiento con infliximab y adalimumab con 10.52% y finalmente los pacientes en tratamiento con infliximab con 10.52%.

Tabla 10. Tratamiento concomitante en los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con etanercept.

Tratamiento concomitante	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Prednisona oral con Metrotexate oral	36.84	0.36	1	10	11.06	36.84+/- 21.67
Leflunomida con cloroquina	36.84	0.36	1	10	11.06	36.84+/- 21.67
Infliximab	10.52	0.1	0.3	3	7.03	10.52 +/- 13.77
Adalimumab	5.26	0.05	0.06	0.6	5.12	5.26 +/- 10.03
Rituximab	10.52	0.1	0.3	3	7.03	10.52 +/- 13.77

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 11. Tratamiento concomitante en los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con etanercept



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.3 VARIABLE CONFUSORAS DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

Las características confusoras de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos en este estudio fueron: Hipertensión Arterial Sistémica, Tabaquismo y Diabetes Mellitus.

9.3.1 PRESENCIA O AUSENCIA DE DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

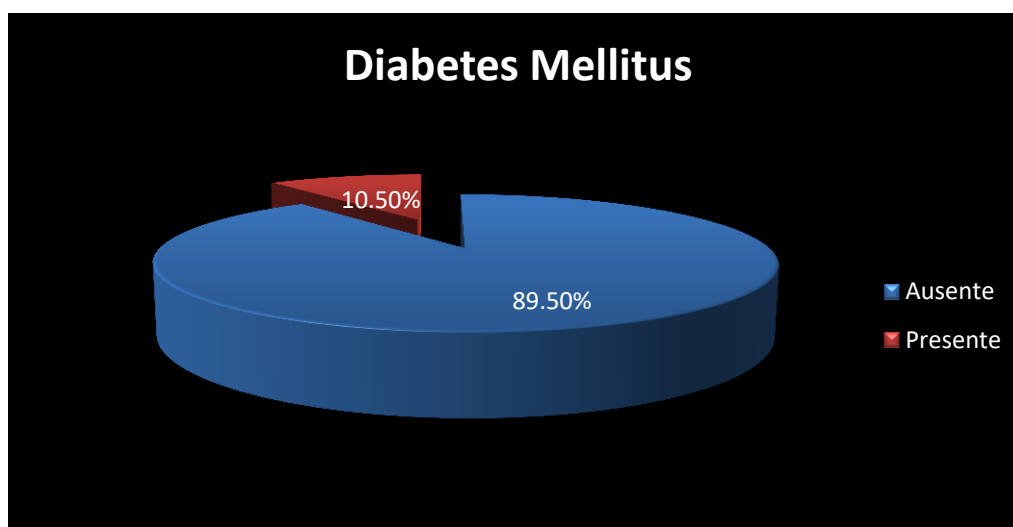
Se integraron un total de 19 pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos, de los cuales el 89.5 % no era diabético, y solo un 10.5% si lo eran, con una razón de 0.11 y 8.5 respectivamente.

Tabla 9. Estadística de Diabetes Mellitus de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con Etanercept.

DM	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Presente	10.5	0.10	0.11	1.1	7.94	+/- 24.29
Ausente	89.5	0.89	8.5	85	7.03	+/- 24.7

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 12. Presencia de Diabetes Mellitus de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con Etanercept.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.3.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

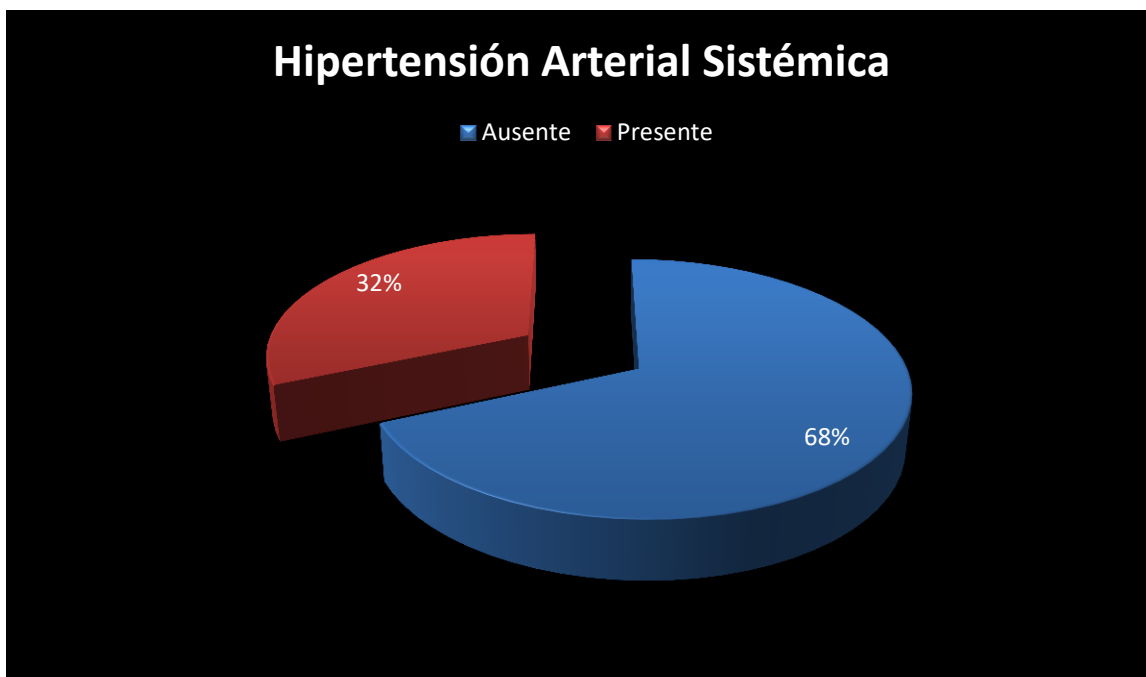
Se integraron en total 19 pacientes en el estudio, de los cuales el 31.57 % eran hipertenso y 68.43 no lo eran, con una razón de 3.1 y 1.4 respectivamente. (Tabla 9, Gráfica 13)

Tabla 9. Estadística de Hipertensión Arterial Sistémica de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con Etanercept.

Hipertensión Arterial	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Presente	31.57	0.31	3.1	31	10.66	+/-52.46
Ausente	68.43	0.68	1.4	14	10.66	+/- 66.69

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 13. Presencia de hipertensión arterial sistémica de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con Etanercept.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.3.2 TABAQUISMO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

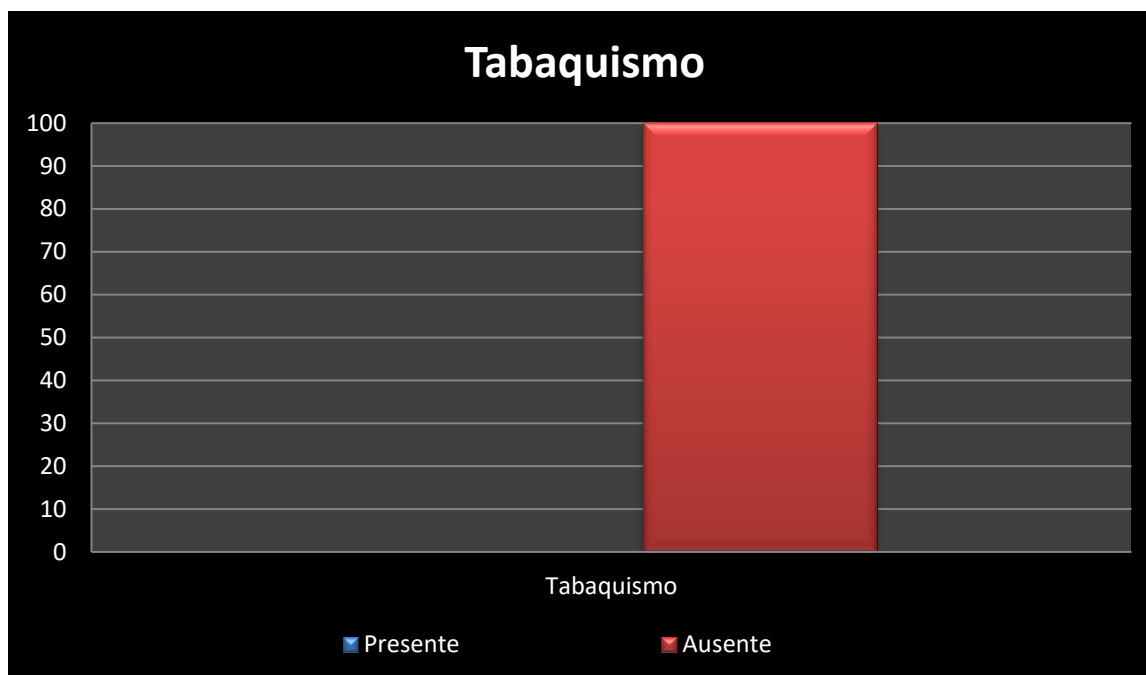
De un total de 19 pacientes, el 100% no era fumador (Tabla 10, Gráfica 14)

Tabla 10. Tabaquismo en pacientes con artritis reumatoide que presentaron efectos adversos con Etanercept.

Presencia de tabaquismo	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Presente	0	0	0	0	0	0
Ausente	100	1	1	1	0	100+/- 0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 14: Representación de los pacientes con tabaquismo.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

9.2.5 ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT QUE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.

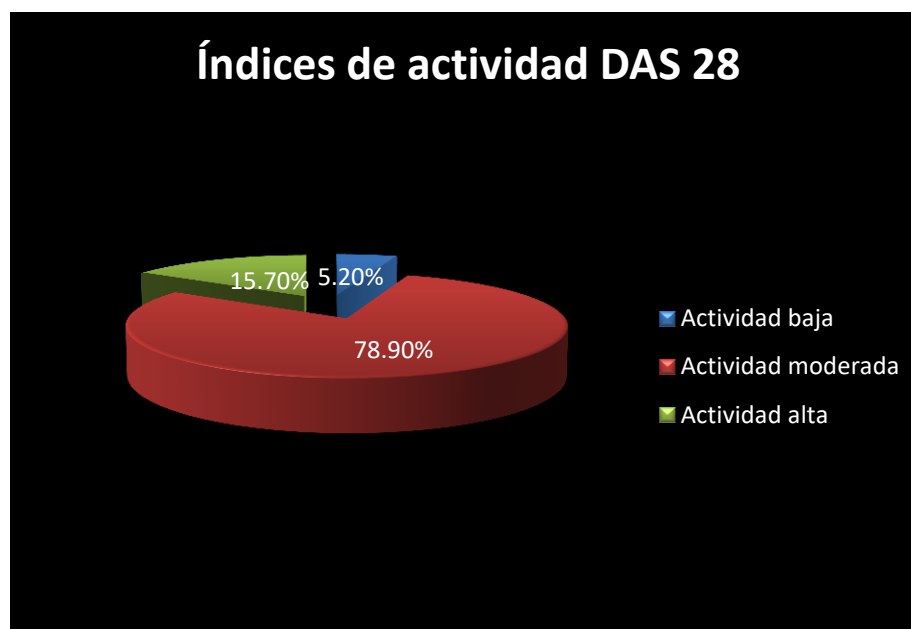
De los 19 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentaron efectos adversos predominó la actividad moderada según DAS 28 con 78.9%, mientras que la actividad baja 5.2% y la actividad alta 15.7%.

Tabla 11. Índice de actividad en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos.

Índice de actividad DAS 28	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	EEP	IC
Baja	5.2	0.052	15.17	5.2	5.09	5.2+/- 11.56
Moderada	78.9	0.78	1	78	9.36	78.9+/- 18.34
Alta	15.7	0.15	5.02	15	8.3	15.7+ /- 16.96

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 15 . Índice de actividad en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos



10. DISCUSIÓN.

El problema principal asociado al uso de las terapias biológicas es un aumento moderado en el riesgo de infecciones graves con respecto al observado con las terapias convencionales.

En este trabajo se planteó como objetivo determinar la frecuencia de los efectos adversos de etanercept en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital "Manuel Ávila Camacho" UMAE, Puebla. Para ello se emplearon como base los escasos estudios internacionales publicados a la fecha.

Se conformó una muestra de 19 pacientes los cuales presentaron efectos adversos y cumplieron los criterios de inclusión.

En este estudio el rango de edad se encontró entre los 27 y 72 años, la media para la edad fue de 53.89 años +/- 12.18 años, notándose la variabilidad en la desviación estándar por la edad, lo cual se asocia con la heterogeneidad de la enfermedad. El grupo etéreo más prevalente dentro de la muestra estuvo dentro de los rangos 49-59 años. Siendo reportado generalmente con una edad pico de aparición entre los 30 y 55 años, que concuerda con lo descrito con Peláez I. et al., (2011) reportada en la epidemiología nacional (27).

En cuanto al género, se encontró predominio del género femenino con un 100%. En la consulta de reumatología en la UMAE, la población del género femenino es la que mayor acude. De acuerdo a la literatura reportada la artritis reumatoide, en congruencia con lo reportado con Peláez I. et al., (2011), los valores obtenidos en este estudio, la población mexicana mantiene una relación mujer: hombre de 2-3:1, siendo el principal motivo de consulta en el servicio de reumatología (27).

De los 37 pacientes con artritis reumatoide durante el periodo comprendido de febrero del 2005 a febrero del 2018, 19 presentaron efectos adversos, representando el 51.37 % del total de la población con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept en 13 años. Según Pérez B. et al., en relación con el porcentaje sobre el total de pacientes que presentan al menos una

RRA existen discrepancias, ya que en algunos estudios es aproximadamente un 20%, incluso uno de ellos menciona que en el 53% de los pacientes aparecen RRA, como se reportó en este estudio (24).

De los 19 pacientes con artritis reumatoide y que presentaron efectos adversos con etanercept, el promedio del tiempo de evolución de su enfermedad fue de 18.22 años +/- 8.52 años. No se encontró en la literatura sobre esta información por lo que se puede deducir es que los pacientes que reciben terapia biológica previamente han recibido tratamiento convencional durante años.

De los 19 pacientes con efectos adversos y artritis reumatoide en tratamiento con etanercept, se encontró que se desarrolló con mayor frecuencia en los primeros tres años de su aplicación. Algunos efectos adversos se presentaron en el momento de la administración o en las siguientes 24 horas, mientras que los efectos tardíos se presentaron desde 24 horas hasta 14 días según Pérez B. y et al., en el estudio del 2014, aún no se encuentran estudios que realicen un seguimiento a mayor plazo (24).

En este estudio el 36.8% presentó evento adverso de tipo dermatológico, siendo mayor que los de tipo infeccioso, hematológico, respiratorio. El efecto adverso asociado con Etanercept más común es la reacción en el lugar de la inyección, que se desarrolla en el 37% de los pacientes, que concuerda con los resultados obtenidos en este estudio y según lo reportado por Gashi A. et al., en el 2014 (25).

De los 19 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentaron efectos adversos en tratamiento concomitante, se observa que el tratamiento con metrotexate con prednisona oral y leflunomida con cloroquina se encuentran con igual porcentaje de 36.84%, seguido del tratamiento con infliximab y adalimumab con 10.52. Estos resultados corresponden a que el inicio de la terapia farmacológica, implica fármacos modificadores de la enfermedad en la consulta de reumatología. La combinación de Etanercept con MTX resultó ser segura y más efectiva que el tratamiento con MTX solo en el tratamiento de la AR, por lo que es la mayor asociación reportada en la literatura, según el estudio de Gashi A. et al., y también reportada en el estudio TEMPO (25).

Se integraron un total de 19 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept que presentaron efectos adversos, se encontró en estos pacientes con AR cursaban también con diabetes mellitus en un 10.5% y pacientes de los cuales el 31.57 % eran hipertenso. Según la Federación Mexicana de Diabetes reporta que fármacos para el tratamiento de la artritis pueden elevar el riesgo de enfermedad cardiaca, con énfasis en el uso de esteroides y la elevación de la tensión arterial.

De un total de 19 pacientes, el 100% no era fumador. No se ha documentado alguna asociación del tabaquismo con la presencia de efectos adversos por etanercept, únicamente como factor de riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide y desarrollo de la enfermedad seropositiva, según refiere Ruiz V, en el 2012 (26).

De los 19 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentaron efectos adversos predominó la actividad moderada según DAS 28 con 78.9%, mientras que la actividad baja 5.2% y la actividad alta 15.7%. Por lo que se observa en algunas ocasiones fallo al tratamiento, ameritando el cambio de terapéutica. Según Pérez B. et al., en su estudio del 2014. En los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de terapias anti-TNF, 25-40% de los pacientes no lograron una respuesta en los criterios de mejora del 20% del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20), lo que correlaciona la prevalencia de la actividad moderada en este estudio (24).

11. CONCLUSIONES.

- Los efectos adversos se presentaron en mayor porcentaje entre 27 y 72 años.
- El predominio de los efectos adversos fue en el género femenino con un 100%.
- De los 37 pacientes con artritis reumatoide en trece años, 19 presentaron efectos adversos, representando el 51.37 % del total de la población con artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept.
- De los 19 pacientes con artritis reumatoide y que presentaron efectos adversos con etanercept, el promedio del tiempo de evolución de su enfermedad fue de 18 años.
- Los efectos adversos al etanercept se desarrollan con mayor frecuencia en los primeros tres años de su inicio.
- El tratamiento concomitante asociado a mayores efectos adversos incluyen con metotrexate con prednisona oral y leflunomida con cloroquina con un porcentaje de 36.84%.
- La Diabetes Mellitus estuvo ausente en el 89.5 % de los pacientes con artritis reumatoide y efectos adversos al etanercept.
- La Hipertensión Arterial Sistémica estuvo presente en el 31.57 % de los pacientes con artritis reumatoide y efectos adversos al etanercept.
- Todos los pacientes con artritis reumatoide y efectos adversos al etanercept eran no fumadores.
- Según la escala DAS 28 los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentaron efectos adversos predominó la actividad moderada con 78.9%.

12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Bernard C, Robert L, Claire I. European League Against Rheumatism (EULAR). *Ann Rheum Dis* 2017;76:948–959.
2. Bernal R, Guerrero A, Monzón M. Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2006;30: 223-229.
3. Christopher B, Ygal B, Thierry L. Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2015;200:200–202.
4. Tsutomu T, Nobuyuki M, Shinichi K. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. *Mod Rheumatol*.2015; 25:173–186.
5. Valderilio F , Galli N, Kleinfelder A. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int.* 2015. 35:197–209.
6. Afrim A, Sylejman R, Idriz B. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biologic DMARDS (Rituximab and Etanercept). *Med Arh.* 2014; 68: 51-53.
7. Lecluse A, Dowlatshahi E, Limpens J,.Etanercept An Overview of Dermatologic Adverse Events. *Arch dermatol* 2011; 123: 56-69.
8. Kobelt G. Treating to target with Etanercept in rheumatoid arthritis: cost-effectiveness of dose reductions when remission is achieved. *Clin Rheumatol* 2014; 13:537 – 544.
9. Lethaby A, Lopez-Olivo, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31:425-430.

10. Cuchacovich M, Bueno D, Carvajal R, et al. Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33:1707–1714.
11. Glant T, Mikecz K, Rauch A. Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid Arthritis. *BMC Medicine* 2014;12:35-38.
12. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010 ;376:1094–1108.
13. McInnes I, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-2219.
14. Verheul MK, Fearonb U, Trouwa L, et al. Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clinical Immunology* 2015;161: 2–10.
15. Xibille D, Carrillo S, Huerta-Sil G, et al. Escenario actual de los medicamentos biocomparables en México: posicionamiento del Colegio Mexicano de Reumatología, 2016. *Reumatología Clínica* 2018: 25;127-136.
16. Vilaseca D, Hoces C. Efecto de la coexistencia de fibromialgia en el índice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2008;4;96-9.
17. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2017;6;1390.
18. Viatte S, Plant D, BuhmHan, Bo Ful, et al. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. *JAMA* 2015;313;1645-1656.

19. Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, et al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16;269.
20. Mateen S, Zafar A, Shagufta M, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica* 2016;455;161–171.
21. Sengul I, Seniz A, Bugra I, et al. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015;18;640–645.
22. Ota Y, Niuro H, Ota S, et al. Generation mechanism of RANKL+ effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research y Therapy* 2016;18;67-70.
23. Hernández-Flóreza D, Lara V. Selective Phosphodiesterase Inhibitors: A New Therapeutic Option in Inflammation and Autoimmunity. *Reumatol Clin* 2015;18; 640–645.
24. Pérez-Zafrilla B, Descalzo M, Carmona L. Adverse Reactions Related to the Administration of TNF Inhibitors. Analysis of a Registry of Biologic Therapy. *Reumatol Clin* 2008;4:90-5
25. Gashi A, Rexhepi S, Berisha I, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biologic DMARDS (Rituximab and Etanercept). *Arco med* 2014 febrero; 68 (1): 51–53.
26. Ruiz-Esquide Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2012;8:342-50

27. Peláez-Ballestas I, Sanin L, Moreno J, et al. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl* 2011; 38 (3): 585.

13. ANEXO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Ago- Sep 17	Oct- Nov 17	Nov- Dic 17	Ene- Feb 18	Mar- Abr 18	May- Jun 18	Jul- Ago 18	Sep 18	Oct 18	Nov 18
Recopilación bibliográfica	**	**	**	**	**					
Elaboración del proyecto						**				
Desarrollo de la investigación							**			
Análisis de datos								**		
Redacción de resultados									**	
Escritura de la tesis										**

DIAGRAMA DE FLUJO



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT

NÚM. DE CONTROL: _____

1.- NOMBRE: _____

2.- AFILIACIÓN: _____ 3. GÉNERO: _____

4.- EDAD: _____

Efecto adverso	Presente	Ausente	Hipertensión	Presente	Ausente
Tiempo transcurrido entre la aplicación de etanercept y efecto adverso	Años				
Tiempo del diagnóstico de Artritis Reumatoide	Años		Diabetes Mellitus	Presente	Ausente
Tratamiento concomitante	Metrotexate, Prednisona, Cloroquina, Leflunomida, Infliximab, Adalimumab.		Tabaquismo	Presente	Ausente
Índice de actividad DAS 28	Baja	Moderada	Alta		

CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013