

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Efectividad para la mejoría clínica del etanercept comparado con infliximab
en pacientes con artritis reumatoidea**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Guanilo Balladares, Carla Melissa

Jurado Evaluador:

Presidente: Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Secretario: Geldres Alcántara, Tomas Fernando

Vocal: Segura Plasencia Niler, Manuel

Asesor:

Sevilla Rodríguez, David Ezequiel

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8410-5787>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 13/02/2024

Efectividad para la mejoría clínica del etanercept comparado con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%	6%	1%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	doaj.org Fuente de Internet	2%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	dspace.ucacue.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	Raimon Sanmartí, José A. Gómez-Puerta, José Ramón Rodríguez-Cros, Carolina Albaladejo et al. "Etanercept en pacientes con artritis reumatoide y escasa respuesta terapéutica a infliximab", Medicina Clínica, 2004 Publicación	1%
6	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo


Dr. David Sevilla Rodríguez
MEDICINA INTERNA
C.M. 27823 R.N. 10234
HOSPITAL VÍCTOR LARREA UCHIRAZO
BATA, ESSEBAUD

Declaración de originalidad

Yo, **David Sevilla Rodríguez**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Efectividad para la mejoría clínica del etanercept comparado con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea”** autor **Carla Melissa Guanilo Balladares**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 6 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el sábado 17 de febrero de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo 17 de febrero de 2024

ASESOR

Dr. Sevilla Rodríguez, David Ezequiel

DNI: 17843381

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8410-5787> FIRMA:

FIRMA:

AUTOR

Guanilo Balladares, Carla Melissa

DNI: 48191497


Dr. David Sevilla Rodríguez

Dr. David E. Sevilla Rodríguez
MEDICINA INTERNA
C.M.P. 27923 R.N.E. 16234
HOSPITAL VICTOR LALARTÉ BOHEGARAY
EVA EsSalud



DEDICATORIA

A mi madre Sara Balladares Ortiz, gracias por enseñarme que con mucha dedicación, esfuerzo y amor se puede llegar lejos, te agradezco por ser ejemplo de persona y de mujer; siempre estarás en cada paso que doy, de mi mano a mi lado, gracias por inculcarme principios y valores, gracias por tu amor infinito.

A mi hermana Johanna Guanilo Balladares, quien nunca me soltó, que me repitió día a día que, si podía, gracias por ayudarme a culminar mi carrera y por enseñarme que no hay obstáculo que no podamos superar.

A mi pequeña Ivana, la niña de mis ojos, un día crecerás y leerás que cada paso que damos mi hermana y yo es siempre pensando en ti, gracias por llegar a cambiar nuestras vidas.

A mi abuelita Olga Ortiz Becerra, gracias por tu amor y tu ternura, gracias por ser una segunda madre para mí, gracias por tus consejos y tu compañía en las noches de desvelo.

A mi Tío Nelson Balladares Ortiz, por ser un padre para mí, por ser mi consejero y mi guía y parte fundamental para poder culminar mi carrera, te dedico cada paso que doy siempre, y te doy mi amor infinito.

A Alejandro Gaitán Trauco, gracias por confiar en mi incluso cuando ni yo misma lo hacía, gracias por no dejar que me rinda, y por ser parte fundamental en mi vida, gracias por tu amor, tu comprensión y tu lealtad.

AGRADECIMIENTO

A mi familia y a mis amigos más cercanos, gracias por ser los principales impulsores para lograr mis sueños, por darme la confianza, motivación y por acompañarme en cada paso que doy.

A mi asesor de tesis, Dr. David Sevilla Rodríguez, por ser un apoyo incondicional y dedicarme parte de su tiempo para poder culminar este proyecto.

Al Dr. Alejandro Gaitán Luján, él me demostró que no se necesita tener la misma sangre para sentir que somos familia, gracias por ser un ejemplo de superación, gracias por sus palabras de aliento cuando he tropezado, y por enseñarme que puedo lograr todo lo que me proponga.

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad del etanercept comparado con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo, conformado por 98 pacientes tras haber aplicado los criterios de selección se eligió las historias clínicas para los pacientes tratados con infliximab y etanercept. El enfoque principal fue analizar la mejoría clínica mediante el índice DAS28 en puntos de control cada 6 meses durante 3 años entre el periodo de 2017 a 2022. Para la estadística se utilizó la prueba de t student.

Resultados: Se observó una diferencia significativa a favor de etanercept, a los 6 meses encontrando una mejoría de 57,1% para etanercept y 26,5% con respecto a infliximab ($p=0,0021$), los 30 meses se observó mejoría clínica de 79,6% para etanercept y 53.1% para infliximab ($p=0,0055$) y a los 36 meses se observó mejoría clínica de 79,6% para etanercept y 61,2% para infliximab ($p=0,046$), mientras que el resto de meses si bien el porcentaje de mejoría favoreció a etanercept no fue estadísticamente significativo.

Conclusiones: El biológico etanercept es más efectivo en la mejoría clínica que infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.

Palabras claves: Infliximab, Etanercept, artritis reumatoide.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of etanercept compared to infliximab in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods: A retrospective cohort observational study was conducted, consisting of 98 patients. After applying the selection criteria, the clinical records were chosen for patients treated with infliximab and etanercept. The focus was to analyze clinical improvement using the DAS28 index at checkpoints every 6 months for 3 years between the period of 2017 to 2022. Chi-square and t student test were used for statistics.

Results: A significant difference in favor of etanercept was observed at 6 months, with an improvement of 57.1% for etanercept and 26.5% with respect to infliximab ($p=0.0021$), at 30 months a clinical improvement of 79.6% was observed for etanercept and 53.1% for infliximab ($p=0.0055$). 1% for infliximab ($p=0.0055$) and at 36 months a clinical improvement of 79.6% was observed for etanercept and 61.2% for infliximab ($p= 0.046$), while at the remaining months, although the percentage of improvement favored etanercept, it was not statistically significant.

Conclusion: The biologic etanercept is more effective in clinical improvement than infliximab in patients with rheumatoid arthritis.

Key Words: Infliximab, Etanercept, rheumatoid arthritis

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “EFECTIVIDAD PARA LA MEJORÍA CLÍNICA DEL ETANERCEPT COMPARADO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA”, un estudio observacional retrospectivo de tipo cohorte, que tiene el objetivo de evaluar la efectividad del etanercept comparado con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea. Con la intención de contribuir a la evidencia científica comparando a dos fármacos biológicos y evidenciar la mejoría clínica en pacientes con artritis reumatoide.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
PRESENTACIÓN.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	16
II.1 ENUNCIADO AL PROBLEMA.....	16
II.2 OBJETIVOS.....	16
II.3 HIPÓTESIS.....	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
III.1 MATERIALES.....	18
III.2 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.....	23
III.3 PLAN DE ANÁLISIS.....	24
III.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	24
IV. RESULTADOS.....	26
V. DISCUSIÓN.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	38
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
IX. ANEXOS.....	46

I. INTRODUCCIÓN

Décadas atrás, no existía tratamiento certero para la artritis reumatoidea (AR), ni muchas opciones de tratamiento. Por tal motivo, los pacientes con AR en ese tiempo tenían una reducción en la esperanza de vida puesto que esta enfermedad tenía picos proinflamatorios incontrolados, a esto se le suma el aumento de incidencia de las comorbilidades y efectos adversos graves vinculados con el tratamiento (1). La AR es una patología crónica y mediada por anticuerpos que atacan principalmente a las articulaciones, lo cual conlleva a la injuria articular en el tiempo y una incapacidad de tipo motriz, esta condiciona el día a día de los pacientes y su actividad rutinaria (2).

En América latina, hay una variación en la prevalencia e incidencia, ya que es cercana al 1%. Por ejemplo, en Brasil se calculó una prevalencia de 0.46% y en México de 1,6%. Por otro lado, en lugares de Colombia se indicó una prevalencia de 0,15%, así mismo en Chile una de 0,46%(2).

El diagnóstico es básicamente clínico y se apoya mediante pruebas de sangre y de imagen (rayos X, tomografía computarizada o resonancia magnética). Aun así, el diagnóstico precoz es difícil y es desconocido las causas específicas (3). Es importante definir que si bien la AR es una enfermedad crónica existe un control de esta patología mediante el tratamiento modificador de la enfermedad, sin embargo, puede activarse la enfermedad, es decir evidenciar síntomas agudos de la AR debido a algún factor activador. Hay marcadores biológicos que pueden servir para predecir pacientes con riesgo de enfermedad activa, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) que son usados para ver el grado de inflamación en pacientes con AR (4).

En la patología de la enfermedad, la inflamación sin tratamiento causa daño tisular y es mayor la magnitud del daño si es que el tiempo sin tratamiento es mayor. Asimismo, la mayoría del daño articular es en gran medida irreversible y el daño continuo causará una mayor discapacidad. Por esto los diferentes objetivos del tratamiento para esta enfermedad son: comprender la prevención o el control del daño articular; disminuir el avance de la enfermedad; mermar la pérdida de función articular, reducir los síntomas así mismo lograr disminuir la actividad de la enfermedad y por último lograr mejorar la calidad de vida además de lograr la remisión de la patología libre de drogas (4).

En la actualidad, el tratamiento de esta enfermedad emplea varios medicamentos, que se utilizan en combinación o solo; glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y los biológicos (5). Por ejemplo, la American College of Rheumatologist (ACR) tiene un principio para el tratamiento denominado “Treat to target” que significa la selección de un buen tratamiento para lograr la remisión, o una actividad reducida de la enfermedad como alternativa. El tratamiento debe ser agresivo y rápido debido que las erosiones existentes no son reversibles (6).

Por el constante cambio en la expresión de la enfermedad, en los últimos tiempos se ha utilizado múltiples variables para evaluar, el estado, curso de actividad y consecuencias de esta. Una de las herramientas que tenemos es el DAS-28, que utiliza 28 recuentos articulares; es una medida continua y lineal en donde no existe punto de partida para una buena medición de la actividad clínica de la AR. Su puntuación se mide entre 0 y 9,07, nos da el resultado al valorar las

articulaciones sensibles, inflamadas, salud general y marcadores laboratoriales de inflamación aguda. Una puntuación mayor de 5,1 nos evidencia una enfermedad activa, por el otro lado menos de 3,2 nos dice que está en una actividad baja y por último menos de 2,6 que está en remisión (7).

Actualmente existen tratamientos que ayudan a controlar la enfermedad a largo plazo y generan una mejoría clínica como los biológicos que son un grupo de fármacos los cuales actúan para inhibir el sistema inmunitario y reducir la inflamación articular. Aunque la supresión del sistema inmunitario puede dificultar un poco la lucha contra las infecciones, también sirve para equilibrar un sistema inmunitario hiperactivo. La intención es evitar lesiones articulares reduciendo la inflamación (8). Entre los fármacos utilizados tenemos al etanercept este es un medicamento biológico antirreumático modificador de la enfermedad el cual impide que el factor de necrosis tisular (TNF) se conecte a sus receptores de superficie celular, lo que a su vez impide que el TNF actúe biológicamente (9) por otro lado el anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 infliximab está dirigido contra el TNF, es un fármaco que funciona muy bien para controlar la enfermedad a largo plazo (10).

Existen en la literatura diversos artículos que nos informan acerca de estos medicamentos biológicos y su evidencia en pacientes; por ejemplo, según **Machado. E, et al. En su trabajo titulado “Efectividad y seguridad en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas con medicamentos biosimilares de etanercept e infliximab en pacientes colombianos”**. Explica que el estudio se realizó entre 2015 y 2019 para evaluar la efectividad de infliximab y etanercept en el tratamiento de personas con psoriasis, colitis

ulcerosa, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. En un análisis retrospectivo, se descubrió que el tratamiento con etanercept tuvo una gran eficacia (hasta un 70,8 % de remisión/baja actividad) mientras que el infliximab un 52.3% en pacientes con AR (11).

Aghdashi, M. et al. Nos muestra su trabajo titulado “Comparison of efficacy of Infliximab and Etanercept on Rheumatoid Arthritis patients”, en este nos informa que con el fin de ayudar a los médicos a elegir las opciones terapéuticas más exitosas para los pacientes iraníes con artritis reumatoide (AR), este estudio comparó la eficacia de infliximab con etanercept. Si bien no hubo diferencias discernibles en la VSG o la PCR, el grupo de infliximab mostró una disminución significativa en las puntuaciones de DAS28 en comparación con el grupo de etanercept (12).

Por otro lado, **Geborek, P. et al. investigó la “Viabilidad de adoptar un protocolo estructurado para rastrear prospectivamente la efectividad y la tolerabilidad del tratamiento con infliximab, etanercept y leflunomida en pacientes suecos con artritis reumatoide (AR) establecida”**. Entonces se halló que el criterio de respuesta y la supervivencia en el análisis de medicación mostraron que los bloqueadores de TNF superaron a la leflunomida por un margen significativo (13).

En cuanto a la respuesta al tratamiento **Bahardeen, Z; en su información titulada” Anti-TNF α Biologics in the Pharmacotherapy of Rheumatoid Arthritis: Effectiveness and Safety of Infliximab, Adalimumab and Etanercept”**, se compara tres biológicos en el cual se evalúa la respuesta del paciente al medicamento. Etanercept ha demostrado una mayor capacidad de

respuesta, ya sea que se administre como monoterapia o junto con MTX. Así mismo este se considera en la literatura como el medicamento preferido para la terapia a corto plazo. Por lo tanto, el estudio define que el etanercept muestra consistentemente las mejores tasas de respuesta total del paciente a la medicación (14).

Además, hay estudios como el de **Hansen, K. et al en su investigación retrospectiva se evaluó la ventaja terapéutica de cambiar de etanercept a infliximab después de que el primero no funcionara.** Sin embargo, a falta de eficacia con etanercept en el pasado no indicó falta de eficacia con infliximab. De hecho, ambos grupos experimentaron un nivel comparable de mejoría clínica, a pesar de que los conmutadores recibieron una dosis mayor de infliximab (15). **Wassenberg, S. et al, llevo a cabo un estudio en el cual investigó la efectividad del etanercept utilizando radiografías para ver su progresión o no.** Observaron que la proporción de pacientes sin progresión radiográfica aumentó y la progresión radiográfica media se redujo con etanercept en comparación con el período previo este (16). En otros estudios incluso se revisa la supervivencia a largo plazo de fármacos biológicos anti-TNF en un estudio retrospectivo; donde se concluyó que, el etanercept sobrevive al adalimumab en lo que respecta a la supervivencia media de la terapia anti-TNF, una medida de la eficacia del fármaco que no es directamente aplicable a los resultados clínicos (17).

En el presente estudio se comprobará la mejoría del etanercept comparado con el infliximab; y como se ha evidenciado en varios estudios ya mencionados y en el de Sanmarti, R, et al. que los pacientes con AR que han estado con un fármaco

antagonista del TNF como infliximab que ha fallado o ha perdido su eficacia inicial pueden responder bien a un fármaco antagonista del TNF diferente como etanercept (18). Incluso de acuerdo con el costo-efectividad promedio para el tratamiento de la artritis reumatoide, el etanercept fue el medicamento más efectivo y menos costoso, lo que lo convierte en la opción terapéutica más exitosa de acuerdo a la revisión bibliográfica (19).

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

II.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA

- ¿Es el etanercept más efectivo para la mejoría clínica que el infliximab en pacientes con artritis reumatoidea?

II.2 OBJETIVOS

II.2.1 OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la efectividad para la mejoría clínica del etanercept comparado con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.

II.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la mejoría clínica del etanercept en pacientes con artritis reumatoidea.
- Determinar la mejoría clínica del infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.
- Determinar los marcadores clínicos en pacientes con artritis reumatoidea según medicamento

II.3 HIPÓTESIS

II.3.1 HIPÓTESIS NULA

El etanercept no es más efectivo para la mejoría clínica que el infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.

II.3.2 HIPÓTESIS ALTERNA

El etanercept es más efectivo para la mejoría clínica que el infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1 MATERIALES

III.1.1 Población de estudio

Adultos con edades entre 30 a 70 años de ambos sexos que cuenten con historias clínicas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2017-2022 y que cumplan con los criterios de selección.

III.1.2 Criterios de inclusión

GRUPO DE EXPUESTOS (GE: Tratamiento con Etanercept)

- Adultos de ambos sexos con edades entre 30 y 70 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de artritis reumatoidea en tratamiento de base con DMARS (metrotexato y/o leflunomida) que cuenten con historia clínica que documente el uso del etanercept desde el 2017 hasta el 2022, así mismo que cuenten con puntaje de DAS 28

GRUPO DE NO EXPUESTOS (GNE: Tratamiento con Infliximab)

- Adultos de ambos sexos con edades entre 30 y 70 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de artritis reumatoidea en tratamiento de base con DMARS (metrotexato y/o leflunomida) que cuenten con historia clínica que documente el uso del infliximab entre el periodo de 2017 a 2022, así mismo que cuenten con puntaje de DAS 28.

III.1.3 Criterios de exclusión: (para ambos grupos)

- Pacientes que no documenten el seguimiento entre el periodo de 2017 a 2022, en las historias clínicas
- Pacientes que tengan otra enfermedad autoinmune (Vasculitis, lupus, etc).
- Pacientes que documenten en la historia clínica embarazo u periodo de lactancia
- Pacientes que documente en la historia clínica que fumen, usen drogas o alcohol.
- Pacientes cuya información recogida en la historia clínica este incompleta o que presenten datos no plausibles o incoherentes para el estudio.

III.1.4 Unidad de análisis: Paciente con artritis reumatoide atendido en consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo de 2017 a 2022.

III.1.5 Unidad de muestreo: Historia clínica

III.1.6 Muestra

Para determinar el tamaño de muestra del presente estudio se hará uso de la siguiente fórmula para comparación de proporciones con muestras independientes:

$$n = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha}}{2} + Z_{\beta}\right)^2 * (p_1q_1 + p_2q_2)}{(p_1 - p_2)^2}, \quad n_f = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

Dónde:

$Z_{\alpha/2} = 1.96$; que es un coeficiente en la distribución normal para un nivel de confianza del 95%.

$Z_{\beta} = 0.84$; que es un coeficiente en la distribución normal para una potencia de prueba del 80%.

$p_1 = 0.314$; proporción de efectividad del tratamiento con Infliximab (al año) según M. Arenere Mendoza et al., 2010 (20).

$$q_1 = 1 - p_1 = 0.686$$

$p_2 = 0.273$; proporción de efectividad del tratamiento con Etanercept (al año) según M. Arenere Mendoza et al., 2010 (20).

$$q_2 = 1 - p_2 = 0.727$$

$N = 50$ pacientes con artritis reumatoide, población estimada para cada tratamiento.

n = muestra preliminar

n_f = muestra final

Luego Reemplazando:

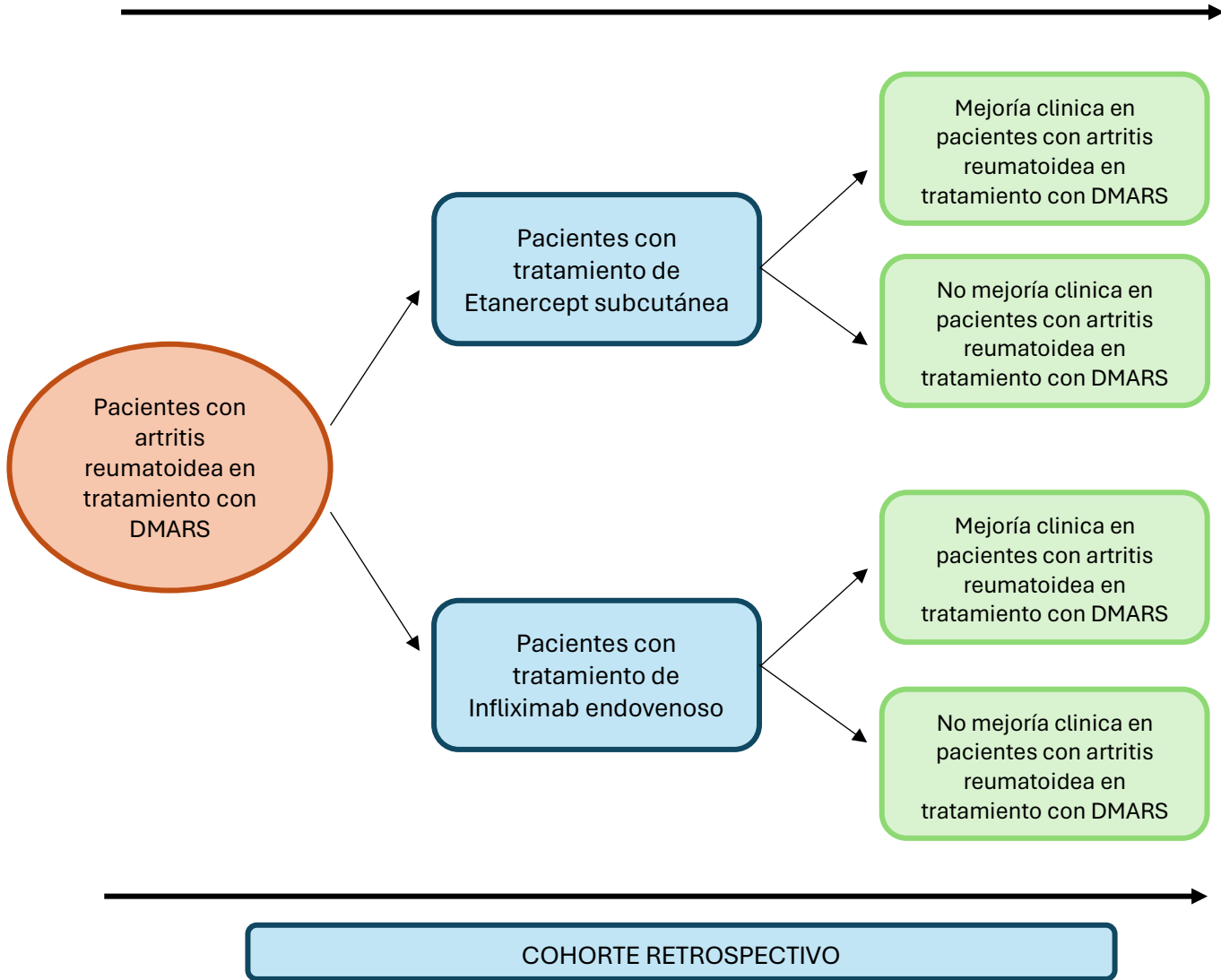
$n = 1930$ pacientes

$n_f = 49$ pacientes.

La muestra estará conformada por 49 pacientes para cada grupo de tratamiento.

III.1.7 Diseño de estudio: Estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo de tipo cohorte.

36 meses



III.1.8 Variables, escalas de medición y definiciones operacionales

Variables	Tipo	Escala	Definición operacional	Registro
Variable Dependiente				
Mejoría clínica	Cualitativa	Nominal	Disminución del Das 28 de al menos 1,2 puntos sobre el basal (21).	Si/No
Variable Independiente				
Tipo de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Infliximab: Tratamiento que consiste en un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante(22). Etanercept: Tratamiento que consiste en una proteína de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes del receptor humano p75 del factor de necrosis tumoral (TNF), unidas a dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana(23).	Infliximab / Etanercept
Variables Intervinientes				
Edad	Cuantitativa	Razón	Años desde el nacimiento de la persona hasta la actualidad registrado en la historia clínica	En años
Sexo	Cualitativo	Nominal	Fenotipo del sexo registrado en la historia clínica	Femenino/Masculino
Peso	Cuantitativa	Razón.	Cantidad en kilogramos de una persona obtenido en la historia clínica	Kilogramos
Talla	Cuantitativa	Razón	Valor en centímetros de una persona obtenido de la historia clínica	Centímetros
Estado nutricional	Cualitativa	Ordinal	Medida se utiliza para evaluar el estado nutricional, utilizando la relación del peso sobre la talla al cuadrado	Normopeso Sobrepeso Obesidad
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Presencia de condiciones médicas crónicas o agudas en un individuo obtenidas mediante historia clínica	Diabetes mellitus 2 Hipertensión arterial Enfermedad cardiovascular Otros

III.2 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Para llevar a cabo el estudio, se obtuvo la autorización de las autoridades de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego y del director del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Tras la aprobación, se identificó en las historias clínicas a los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea en tratamiento con metrotexato y/o leflunomida atendidos por consultorio externo de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el 2017 al 2022.

A continuación, se llevó a cabo un muestreo por conveniencia a los participantes que cumplieron con los criterios de selección y fueron asignados a uno de los grupos de tratamiento de forma arbitraria de acuerdo con el tipo de tratamiento que recibieron, ya sea con Etanercept 50 mg subcutánea cada 7 días por 3 años o Infliximab 200 mg endovenoso cada 2 meses por 3 años como parte de su manejo terapéutico. Se determinó los participantes que conformaron el grupo de expuestos quienes fueron los tratados con etanercept, y el grupo de no expuestos por quienes recibieron infliximab.

Luego, se recolectó los datos de la historia clínica (Anexo 1), más el DAS 28 basal (antes de iniciado el tratamiento con biológicos) que abordó desde los años 2017, 2018 y 2019 posteriormente se observó en las historias clínicas y se anotó el seguimiento del DAS 28 cada 6 meses desde el inicio del tratamiento para evaluar la mejoría clínica, es decir a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses respectivamente; hasta recopilar los 36 meses de seguimiento que aplicó hasta el año 2020, 2021 y 2022 respectivamente. Se considero mejoría clínica la disminución de 1,2

puntos en los puntos de seguimientos con respecto al basal. Por último, se acopló la información de las hojas de recolección para posteriormente elaborar la base de datos y ejecutar el correspondiente análisis estadístico

III.3 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Análisis y procesamiento de datos:

Se procesó la información con el apoyo de una hoja de cálculo de Microsoft Excel y el Software estadístico SPSS versión 27.

Estadística descriptiva:

Se analizó la información y se construyó tablas de distribución de frecuencia unidimensionales y bidimensionales con sus valores absolutos y relativos. Así también se utilizó, tablas de resumen de indicadores (media y desviación estándar) para las características clínicas; y gráficos adecuados para presentar los resultados de la investigación.

Estadística analítica:

Para comparar la mejoría clínica entre etanercept e infliximab en pacientes con artritis reumatoidea; se empleó la prueba de comparación de proporciones, utilizando la distribución normal, con un nivel de significancia de 0,05.

III.4 ASPECTOS ÉTICOS

La realización de esta investigación se llevó a cabo previa aprobación y autorización del Comité de Investigación de nuestra Universidad Privada Antenor Orrego, así como el permiso del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Además, se consideró los artículos estipulados en la Declaración de Helsinki para estudios en humanos (24).

Para asegurar el respeto y los derechos de los pacientes, se respetó el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú (25). Asimismo, se siguió las pautas éticas internacionales elaboradas por CIOMS, asegurando los principios de confidencialidad de los datos, que fueron utilizados exclusivamente con fines científicos (26).

IV. RESULTADOS

En el presente trabajo se analizaron 98 historias clínicas de pacientes adultos de ambos sexos entre 30 y 70 años con Artritis Reumatoidea de los cuales 49 fueron tratados con Etanercept y 49 con Infliximab. Así mismo, se anotó el DAS 28 basal y el DAS 28 del seguimiento cada 6 meses por un periodo de 36 meses.

En la **tabla 1** se determinó una media del DAS 28 basal para etanercept de 4,12 con una desviación estándar de 0,971; por otro lado, el infliximab mostró una media de 4,02 con una desviación estándar de 1,359; lo cual nos dio un p de 0,6900.

Posteriormente, en la **tabla 2** se evidenció la mejoría clínica a los 6 meses, utilizando el método del chi cuadrado, encontrando una mejoría de 57,1% para Etanercept y 26,5% con respecto a Infliximab. Con un p de 0,0021

Además, en la **tabla 3**, a los 12 meses se observó mejoría clínica de 46,9% para Etanercept y 36,7% para Infliximab con un P de 0,3059.

Luego, en la **tabla 4** a los 18 meses se observó mejoría clínica de 55,1% para etanercept y 46,9% para infliximab con un P de 0,4189.

Después, en la **tabla 5** a los 24 meses se observó mejoría clínica de 61,2% para Etanercept y 49% para Infliximab con un P de 0,2230.

Así mismo, en la **tabla 6** el punto de control a los 30 meses se observó mejoría clínica de 79,6% para etanercept y 53,1% para Infliximab, con un P de 0,0055

Finalmente, en la **tabla 7**, a los 36 meses se observó mejoría clínica de 79,6% para Etanercept y 61,2% para Infliximab con un P de 0,0464.

Por otro lado, en la **tabla 8**, se evidencian los resultados de los marcadores clínicos. Con respecto al sexo representa un 87,8% de mujeres y 12,2% de hombres en pacientes que utilizaron Etanercept, por otro lado, un 77,6% de mujeres, así como un 22,4% de hombres los que utilizaron Infliximab. Con respecto a la edad se repartió por intervalos, entre los 30-40 años se encontró un 18,4% con el uso de etanercept y un 12,2% con Infliximab; a los 41-50 años se observó un 28,6% de etanercept y un 14,3% para infliximab; de 51-60 años 26,5% con etanercept y 38,8% con Infliximab; finalmente entre la edad de 61-70 años 26,5% quienes utilizaron etanercept y 34,7% con infliximab. En cuanto al estado nutricional se evidencia que un 38,8% de pacientes que utilizaron etanercept tienen normopeso asimismo un 36,7% de los pacientes que utilizaron infliximab también tiene normopeso, con respecto a los pacientes con sobrepeso resultó un 44,9% para etanercept y 53,1% para infliximab. Finalmente, pacientes con obesidad tipo 1 con 16,3% para etanercept y 10,2% para infliximab.

Para finalizar la **tabla 9** clasificó las comorbilidades en pacientes con anemia (4,1%), artrosis (8,2%), gastritis (2%), hipotiroidismo más hipertensión arterial y diabetes mellitus (2%), osteoporosis más hipotiroidismo (2%) solo en pacientes con uso de etanercept. Por otro lado, EPOC (2%), hipertensión arterial (2%), diabetes mellitus más hipotiroidismo (2%) e hipertensión arterial más osteoporosis (2%) solo en pacientes con Infliximab. Como últimos resultados se encontró en Hipotiroidismo un 4,1% para Etanercept y un 8,2% para Infliximab, así como en osteoporosis un 8,2% en etanercept además de un 2% para infliximab.

TABLA 1: Das28 basal según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Medicamento	N	Media	Desv. Estándar	t	P
ETANERCEPT	49	4.12	0.971	0.40	0.6900
INFLIXIMAB	49	4.02	1.359		

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray: Ficha de recolección de datos 2017 - 2022

p < 0.05: significativo

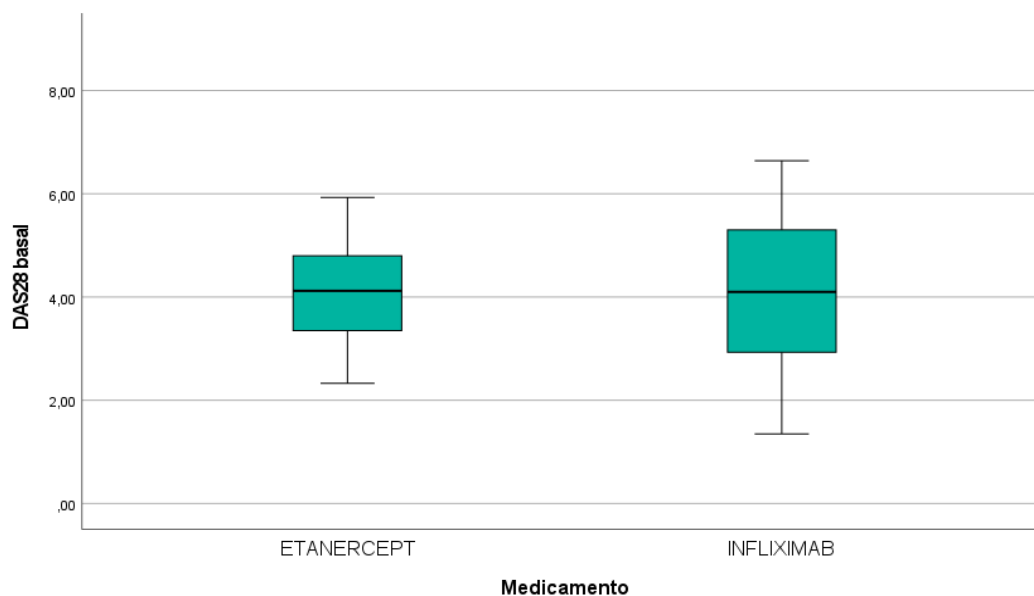


TABLA 2: Mejoría Clínica a los 6 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Mejoría Clínica (6 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	28	57.1	13	26.5
No	21	42.9	36	73.5
Total	49	100.0	49	100.0
X² =	9.44		P =	0.0021

TABLA 3: Mejoría Clínica a los 12 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea

Mejoría Clínica (12 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	23	46.9	18	36.7
No	26	53.1	31	63.3
Total	49	100.0	49	100.0
$X^2 =$	1.05		$P =$	0.3059

TABLA 4: Mejoría Clínica a los 18 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Mejoría Clínica (18 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	27	55.1	23	46.9
No	22	44.9	26	53.1
Total	49	100.0	49	100.0
$X^2 =$	0.65		$P =$	0.4189

TABLA 5: Mejoría Clínica a los 24 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Mejoría Clínica (24 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	30	61.2	24	49.0
No	19	38.8	25	51.0
Total	49	100.0	49	100.0
X² =	1.49		P =	0.2230

TABLA 6: Mejoría Clínica a los 30 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Mejoría Clínica (30 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	39	79.6	26	53.1
No	10	20.4	23	46.9
Total	49	100.0	49	100.0
X² =	7.72		P =	0.0055

TABLA 7: Mejoría Clínica a los 36 Meses según medicamento en pacientes con artritis reumatoidea.

Mejoría Clínica (36 Meses)	Medicamento			
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	n	%	n	%
Si	39	79.6	30	61.2
No	10	20.4	19	38.8
Total	49	100.0	49	100.0
X² =	3.97		P =	0.0464

TABLA 8: Marcadores Clínicos en pacientes con artritis reumatoidea según medicamento.

MARCADORES CLÍNICOS	Medicamento				Total
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB		
	n	%	n	%	
Sexo					
Femenino	43	87.8	38	77.6	81
Masculino	6	12.2	11	22.4	17
Edad (en años)					
30 - 40	9	18.4	6	12.2	15
41 - 50	14	28.6	7	14.3	21
51 - 60	13	26.5	19	38.8	32
61 - 70	13	26.5	17	34.7	30
Estado nutricional					
Normopeso	19	38.8	18	36.7	37
Sobrepeso	22	44.9	26	53.1	48

Obesidad Tipo 1	8	16.3	5	10.2	13
Total	49	100.0	49	100.0	98

TABLA 9: Comorbilidades en pacientes con artritis reumatoidea según medicamento.

Comorbilidades	Medicamento				Total
	ETANERCEPT		INFLIXIMAB		
	n	%	n	%	
NO	34	69.4	39	79.6	73
Anemia	2	4.1	0	0.0	2
Artrosis	4	8.2	0	0.0	4
DM, Hipotiroidismo	0	0.0	1	2.0	1
EPOC	0	0.0	1	2.0	1
Gastritis	1	2.0	0	0.0	1
Hipotiroidismo	2	4.1	4	8.2	6
Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus	0	0.0	1	2.0	1
Hipotiroidismo, HTA, DM	1	2.0	0	0.0	1
HTA	0	0.0	1	2.0	1
HTA, Osteoporosis	0	0.0	1	2.0	1
Osteoporosis	4	8.2	1	2.0	5
Osteoporosis, Hipotiroidismo	1	2.0	0	0.0	1
Total	49	100.0	49	100.0	98

V. DISCUSIÓN

La artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune inflamatoria y crónica que afecta a huesos y articulaciones; en la actualidad existen diversos fármacos (AINES, corticoides) que nos sirven para controlar tanto los síntomas como también el grado de actividad de la enfermedad en el tiempo (DMARS); sin embargo existen otro tipo de tratamiento biológico que nos pueden ayudar a disminuir de mejor manera la actividad en el tiempo de esta enfermedad sobre todo en casos refractarios a los anteriores fármacos mencionados (8).

En el presente estudio se evaluó la efectividad para la mejoría clínica del etanercept comparado con infliximab, se obtuvo la tabla 1 en donde se evidencia el DAS 28 basal en ambos fármacos; se muestra un $p > 0,05$ lo que indica que los DAS 28 basales son comparables, posteriormente se analizó la mejoría clínica de cada biológico por un periodo de 3 años con seguimientos cada 6 meses; por tanto, se observó a los 6 meses (tabla 2) basándonos en el DAS 28 una mejoría clínica significativamente ($p 0,021$) a favor de etanercept, de la misma manera que en el estudio de Geborek P. et al, pudo determinar que el etanercept fue significativamente mejor que infliximab en su trabajo al comparar estos dos fármacos a los tres ($p < 0,02$) y seis meses ($p < 0,05$) según los criterios de ACR20, así mismo a los tres meses según criterios ACR50 se favoreció a etanercept ($p < 0,05$), con lo cual se referencia la efectividad a favor de etanercept comparado con infliximab con respecto a la mejoría clínica en pacientes con artritis reumatoidea (13).

Por otro lado, en los meses 12,18 y 24 no hubo mejora significativa, sin embargo, vemos en estas tres tablas que predomina el porcentaje de efectividad de la mejoría clínica para etanercept. Además, se observó que a los 12 meses predominó para ambos fármacos el porcentaje de no mejoría. Al igual que en nuestro trabajo, Arenere M. et al, en su estudio comparó de efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoidea, entre ellos están etanercept e infliximab, se evidencia de la misma forma que no existe diferencias significativas entre el tipo de mejoría alcanzado, se determinó la efectividad con los valores de DAS 28 según EULAR y se obtuvo una buena respuesta en 27,3% para etanercept y 31,4% para infliximab no encontrando diferencias significativas entre tratamientos($P=0,890$)(20).

De igual forma, en nuestro trabajo, a los 30 y 36 meses de seguimiento se observa una mejoría significativamente ($p=0,0055$, $p=0,046$) para etanercept (tablas 6 y 7). Encuentra respaldo en el estudio de Santos P.et al, cohorte prospectiva, que demostró que etanercept 50 mg es superior en comparación con infliximab ($p=0,000$), así mismo etanercept logro una incidencia acumulada de remisión significativamente superior a infliximab al final del estudio, posterior a aproximadamente 24 meses de seguimiento ($p=0,001$) (27).

Además, Etanercept tuvo una alta efectividad por sí solo, al encontrar una diferencia porcentual a favor de los pacientes con mejoría clínica, aunque solo se observó a los 12 meses que predominara la no mejoría, en consecuencia, este fármaco proporcionó mejoría clínica importante para los pacientes con artritis reumatoidea. De igual forma, Yamanaka H.et al, en su artículo donde evalúa la efectividad del etanercept en pacientes con artritis reumatoidea se

analizó la evolución del DAS 28 donde observamos que a los 6,12,18,24 meses una disminución significativa con respecto al basal evidenciando al igual que nuestro estudio una mejoría con este fármaco (28).

Luego, al analizar el desempeño de infliximab, se pudo demostrar que este fármaco a los 30 y 36 meses los pacientes con mejoría clínica pudieron superar a los que no la tuvieron, en los cuadros restantes podemos ver que los pacientes que no tuvieron mejoría clínica predominaron en número, de manera que podemos deducir que infliximab, aunque no se observa una mejoría porcentual importante en el transcurso del seguimiento, al final de este fueron más los pacientes que mejoraron que los que no. Como Aghdashi, M. et al en su estudio también demostró la efectividad de infliximab al evidenciar que las puntuaciones de ESR, TJC, SJC, DAS28 y GH disminuyeron de forma estadísticamente significativa con este tratamiento (valor de $p < 0,05$) (12).

Por último, con respecto al sexo (tabla 8) vemos predominio del sexo femenino en la población de estudio en ambos fármacos, esto se puede explicar debido a que la literatura (Camacho K, et al) nos refiere predominancia femenina de 3 a 1 en esta enfermedad (1). Así mismo, hubo mayor población de pacientes entre los rangos de edad de 51 a 60 y 61 a 70 años, lo cual concuerda con la incidencia de la edad de presentación en Latinoamérica (1), además de un mayor número de pacientes longevos para infliximab como se corrobora en el estudio de Rahman P. et al donde la edad media de pacientes que responden a la la terapia con Infliximab se encontraba en rangos similares al presente estudio (29). En cuanto al estado nutricional, se observó una población con porcentaje de sobrepeso superior a los otros estados nutricionales, demostrando así su

relación con la incidencia de la enfermedad y los fármacos involucrados (30). Por último, la mayor parte de pacientes no tuvo comorbilidades sin embargo en las personas que las tuvieron, las comorbilidades más observadas fueron el hipotiroidismo y la osteoporosis.

La principal limitación del presente estudio es que, al ser de tipo observacional, existe un sesgo de selección en la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento. Esto se debe a que la elección del tratamiento está influenciada por decisiones clínicas y preferencias individuales, lo que puede introducir sesgos en los resultados. Además, existe la posibilidad de un sesgo de confusión, a pesar de que se realizaron ajustes estadísticos para controlar los posibles factores de confusión. Por ello, las historias clínicas, al no ser completadas en su totalidad solo por el equipo investigador, no pudimos controlar que algún criterio incluido en el DAS28 no haya sido completado objetivamente por los encargados en su momento de completar cada historia clínica. Otra limitación se relaciona con el sesgo de información. Los datos recopilados de los pacientes, como los síntomas, el historial médico, podrían estar sujetos a errores de recuerdo o falta de precisión en los registros médicos, lo que podría afectar la validez de los resultados (31).

VI. CONCLUSIONES

1. Podemos finalizar que el etanercept es más efectivo para la mejoría clínica que infliximab en pacientes con artritis reumatoidea.
2. El biológico etanercept proporcionó mejoría clínica en los pacientes con artritis reumatoidea.
3. Infliximab dio mejoría clínica al final del seguimiento en los pacientes con artritis reumatoidea.
4. Se determinó que los pacientes de sexo femenino predominaron en ambos fármacos, el rango de edad de 51-70 años con mayor porcentaje en ambos fármacos, el sobrepeso predominó en ambos tratamientos, por último, se encontró con mayor porcentaje a la osteoporosis y el hipotiroidismo como comorbilidades asociadas.

VII. RECOMENDACIONES

- Es oportuno llevar a cabo un trabajo con una mayor muestra poblacional y multicéntrico.
- Considerar comparar otros biológicos como adalimumab, rituximab para ver su efecto en pacientes con artritis reumatoidea

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho K, Del Pilar T, Ortiz L, Urbina K. Artritis reumatoide en el adulto mayor. *Rev Cuba Reumatol.* 2019 ; 21(3):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300007&lng=es.%20%20Epub%2001-Dic-2019.
2. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en argentina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(3):532–540. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000300532#:~:text=La%20prevalencia%20reportada%20de%20AR,fue%20de%20USD%202474%2C6.
3. Zhang Z, Ma X, Wang YH, Shi X, Wei JCC. Hydroxychloroquine is neutral on incidental cataracts in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep [Internet].* 2023;13(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32297-x>.
4. Urbina C, Carrera G, Quintana O, Guama L. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol Reumatol.* 2022;22(3):1–14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000300009
5. Ryu JH, Park J, Kim BY, Kim Y, Kim NG, Shin Y II. Photobiomodulation ameliorates inflammatory parameters in fibroblast-like synoviocytes and experimental animal models of rheumatoid arthritis. *Front Immunol.*

- 2023;14(1):1–13. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10090497/pdf/fimmu-14-1122581.pdf>
6. Radu A-F, Bungau S. Management of rheumatoid arthritis. *Cells*. 2021;10(2857):1–33. Disponible en :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616326/pdf/cells-10-02857.pdf>
7. Hernandez J. DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE [Internet]. Universidad Católica de Cuenca ; 2022. Available from: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/9712>
8. Papisidero SB, Medina MA, Bande JM, Caracciolo JA, Klajn DS. Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma. *Rev Argent Reumatol*. 2022;33(1):5–13. Disponible en :
<http://dx.doi.org/10.47196/rar.v33i1.648>
9. Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2018;10(6):433–45. Disponible en :
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482402/>
10. Lopez A. MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DEL INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE O ESPONDILITIS ANQUILOSANTE [Internet]. Universidad Miguel Hernández; 2022. Available from: <https://www.uspceu.com/oferta->

academica/grado/grado-en-farmacia#practicass.

11. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Toro-Jiménez JC, Cano-Marín S, Osorio-Gutiérrez L, Hernández-Cano LF, et al. Effectiveness and safety in the management of chronic inflammatory diseases with etanercept and infliximab biosimilars in Colombian patients. *Rev Colomb Reumatol.* 2022;29(4):256–64. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2444440522000711>
12. Aghdashi M, Seyedmardani S, Forouzin M, Azari H. Comparison of efficacy of Infliximab and Etanercept on Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatol Res.* 2021;6(1):35–42. Disponible en : https://www.rheumres.org/article_132326_c9da1152c0173fb066aff1baa8b50068.pdf
13. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: Clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(9):793–8. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754224/pdf/v061p00793.pdf>
14. Bahardeen Z. Anti-TNF α Biologics in the Pharmacotherapy of Rheumatoid Arthritis: Effectiveness and Safety of Infliximab, Adalimumab and Etanercept. *Int J Med Rev.* 2019;6(3):92–100. Available from : <https://doi:10.29252/ijmr-060305>.

15. Hansen K, Hildebrand J, Genovese M, Cush J. The Efficacy of Switching from Etanercept to Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1098–102. Available from: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/31/6/1098.full.pdf>
16. Wassenberg S, Rau R, Klopsch T, Plenske A, Jobst J, Klaus P, et al. Etanercept is Effective and Halts Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis: Final Results from a German Non-interventional Study (PRERA). *Rheumatol Ther [Internet]*. 2023;10(1):117–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00491-4>
17. Alvarez N, Vazquez T, Miranda J, Garcia C, Sanchez A. Supervivencia a largo plazo de los fármacos biológicos anti-TNF subcutáneos administrados durante los años 2008-2012 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin [Internet]*. 2019;1–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.007>
18. Sanmartí R, Gómez J, Ramón J, Albaladejo C, Muñoz J, Cañete J. Etanercept en pacientes con artritis reumatoide y escasa respuesta terapéutica a infliximab. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2004;122(9):321–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74223-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74223-2)
19. Salinas G, Vargas J, Garcia E, Muncino E, Galindo R. Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):514–21. Disponible en : <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im135f.pdf>
20. Arenere M, Manero F, Carrera P, Navarro H, Pecondón Á, Rabanaque M.

- Estudio comparativo de efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide establecida. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(15):665–70. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775310000813>
21. Piñeiro N, Correa F, Ramagli A. Tratamiento de la Artritis Reumatoidea con AntiTNF Experiencia en Uruguay. *Arch med interna* [Internet]. 2012;34(1):38–41. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v34n2/v34n2a02.pdf>
22. Rodriguez D, Cervantes D, Rojas Y. Infliximab como alternativa terapéutica en la enfermedad de Crohn perianal fistulizante. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río* [Internet]. 2020;24(4):1–8. Available from: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4420%0ARESUMEN>
23. Molina J. Etanercept. *Rev Española Reumatol*. 2002;29(3):116–119. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-etanercept-13029546>
24. Cantín M. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Revisando su Última Versión. *Int J Med Surg Sci* [Internet]. 2014;1(4):339–46. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328563776_World_Medical_Association_Declaration_of_Helsinki_Ethical_Principles_for_Medical_Research_Involving_Human_subjects_Reviewing_the_Latest_Version

25. Cabrera a, Mendoza d. Código de ética y deontología. Código ética y deontol. 2018;08.1-18 available from: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/codigo-de-etica-y-deontolog%c3%8da.pdf>
26. Organización panamericana de la salud y consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, cuarta edición. Ginebra: consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (cioms); 2016. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/cioms-ethicalguideline_sp_interior-final.pdf.
27. Santos P, Sánchez G. Clinical Effectiveness and Safety of Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor α Drugs in a Cohort of Colombian Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;26(75):S123–30. Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/fulltext/2020/10002/clinical_effectiveness_and_safety_of_treatment.7.aspx
28. Yamanaka H, Hirose T, Endo Y, Sugiyama N, Fukuma Y, Morishima Y, et al. Three-year safety and two-year effectiveness of etanercept in patients with rheumatoid arthritis in Japan: Results of long-term postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019;29(5):737–46. Available from: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1510759>
29. Rahman P, Baer P, Keystone E, Choquette D, Thorne C, Haraoui B, et al. Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a Canadian prospective observational registry. *BMC Rheumatology*. 2020; 4(46): 1-14. Available

from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501619/pdf/41927_2020_Article_145.pdf

30. Novella M, Genero F, Hernandez B, Remuzgo S, Martinez A, Peiteado D, et al. Obesidad y respuesta a la terapia biológica en la artritis reumatoide: el papel del índice de masa corporal y las citoquinas del tejido adiposo. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2022; 40 (9): 1726-1732. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35084302/>

31. Quispe A, Alvarez M, Loli S. Metodologías Cuantitativas 2: Sesgo de confusión y cómo controlar un confusor. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* [Internet]. 13(2) 2020: 205-212. Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.132.675>

IX. ANEXOS

ANEXO N° 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO

Iniciales del paciente o DNI:	
Diagnóstico y cie 10:	
Tipo de tratamiento:	
Seguimiento de DAS 28:	
○ DAS 28 basal:	
○ DAS 28 a los 6 meses:	
○ DAS 28 a los 12 meses:	
○ DAS 28 a los 18 meses:	
○ DAS 28 a los 24 meses:	
○ DAS 28 a los 30 meses:	
○ DAS 28 a los 36 meses:	