



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS TRAS INICIAR TERAPIA
COMBINADA DE METOTREXATE + ETANERCEPT EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NAVAL
GUAYAQUIL EN EL PERIODO 2015 - 2020**

AUTORES:

VALVERDE REYES, GABRIELA ESTEFANÍA

VERA SOLÍS, FREDDY STEPHANO

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

DR. BRIONES JIMÉNEZ ROBERTO LEONARDO

GUAYAQUIL, ECUADOR

11 SEPTIEMBRE, 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Valverde Reyes Gabriela Estefanía y Vera Solís Freddy Stephano**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR

f. _____

Dr. Briones Jiménez Roberto Leonardo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

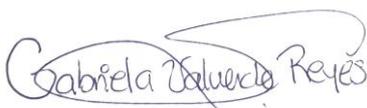
Nosotros, **Valverde Reyes Gabriela Estefanía y Vera Solís Freddy
Stephano**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 - 2020**, previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020

f. 

Valverde Reyes Gabriela Estefanía

f. 

Vera Solís Freddy Stephano



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Valverde Reyes Gabriela Estefanía y Vera Solís Freddy
Stephano**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 - 2020**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020

f. _____

Valverde Reyes Gabriela Estefanía

f. _____

Vera Solís Freddy Stephano

REPORTE DE URKUND



Document Information

Analyzed document	VALVERDE - VERA TRABAJO DE TITULACIÓN FINAL.doc (D78745229)
Submitted	9/7/2020 11:17:00 PM
Submitted by	
Submitter email	gabuk712_@hotmail.com
Similarity	0%
Analysis address	robertobriones.ucsg@analysis.arkund.com

Sources included in the report

Valverde Reyes Gabriela Estefanía

Vera Solís Freddy Stephano

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "R. Briones", written on a light blue background.

f. _____

Dr. Briones Jiménez Roberto Leonardo

TUTOR

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento primero a Dios, por permitirnos ser compañeros y amigos desde el inicio hasta el final de nuestra carrera, por darnos la fortaleza de continuar día a día pese a las adversidades que se nos presentaron en el transcurso de este camino.

Un agradecimiento especial a nuestros padres, quienes son nuestro motor y pilar fundamental, personas trabajadoras, que nos guiaron durante toda nuestra vida, carrera y que estuvieron en cada momento inyectándonos fuerzas cuando pensábamos que no daríamos más, gracias por los valores y principios enseñados, los cuales nos servirán no solo para la vida en el ámbito personal, sino también a lo largo de nuestra profesión con nuestros pacientes.

Valverde Reyes Gabriela Estefanía y Vera Solís Freddy Stephano

DEDICATORIA

A mis padres Luis y Gina por su cariño incondicional, por enseñarme desde pequeña que para lograr las cosas hay que intentarlo y no desistir aunque estas no salgan como nosotros deseamos, gracias por los principios y valores inculcados desde niña, los cuales me han servido y forjado para llegar a ser la persona que soy ahora, por estar siempre a mi lado a lo largo de esta carrera apoyándome día a día en los buenos y mucho más en los malos momentos. Este logro es por y para ustedes.

Dedicatoria especial a dos personas que amo y que me enseñaron muchas cosas, lamentablemente hoy no están, pero este logro va para ellos, mis abuelos, sé que desde el cielo estarán orgullosos de que pude cumplir una de las tantas metas de las cuales les conté cuando era pequeña.

A mi gran amigo y compañero incondicional Freddy, gracias infinitas, no sólo por haber sido un buen compañero de clases, sino también un buen amigo, por compartir conmigo los logros y caídas durante estos 6 años de carrera, por las risas, lágrimas y cada uno de los momentos que compartimos en el internado. Gracias colega, sé que vendrán más logros de los cuales disfrutaremos.

Gabriela Estefanía Valverde Reyes

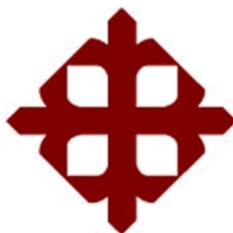
A mi Padre Fredy Vera Arteaga y Madre María Eugenia Solís, por darme su apoyo infinito e incondicional a lo largo de mi vida y demostrarme que el esfuerzo diario tiene sus recompensas, por lo que siempre debes ser honesto en las cosas pequeñas para llegar a ser una gran persona, tanto a nivel moral en busca del bien común al prójimo como a nivel académico, haciendo que tus esfuerzos te permitan obtener los resultados merecidos. A ellos les agradezco por formar al ser humano; lleno de principios de educación, moral y la fe que le tengo profundamente a Dios. Gracias por

estar ahí para mí en todo este largo camino, que, por ello, les dedico esté fruto de mi esfuerzo.

Dedicatorias especiales a mi tía Jenny que de manera profunda agradezco por mantenerse al tanto mis pasos, desde muy pequeño hasta la actualidad y una mención importante a mi mejor amigo Luis, quien fue un gran apoyo durante los duros años que significaron tanto de manera psicológica como social esta larga profesión, a ambos quienes guardo siempre en mis memorias para seguir adelante.

A mi amiga y compañera de trabajo Gabriela, que, a lo largo de estos años de carrera, fue ejemplo de esfuerzo, confianza y colaboración infaltable, compartiendo varios trabajos, dificultades, logros; además de momentos de felicidad, de tristeza y amistad que siempre llevare en mi mente y corazón. Sé que saldremos adelante en todo lo que nos propongamos y con la ayuda de Dios, siempre buscaremos ser la mejor versión de nosotros.

Freddy Stephano Vera Solís



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

OPONENTE

f. _____
Dra. Otero Celi María Elisa

JURADO

f. _____
Dr. Feliz Naveda Daniel Fernando

JURADO

f. _____
Dr. Chávez Rodríguez César Daniel



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CALIFICACIÓN

TUTOR

f. _____

Dr. Briones Jiménez Roberto Leonardo

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	VI
DEDICATORIA	VII
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN	IX
CALIFICACIÓN.....	X
RESUMEN	XIV
ABSTRACT	XV
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
CAPÍTULO I: ARTRITIS REUMATOIDEA	4
DEFINICIÓN	4
EPIDEMIOLOGÍA	6
ETIOLOGÍA.....	6
FACTORES DE RIESGO	6
SEXO	6
ANTECEDENTES FAMILIARES	7
GENÉTICA	7
FACTORES DEMOGRÁFICOS	7
EDAD	7
RAZA Y SITUACIÓN GEOGRÁFICA.....	8
TABAQUISMO	8
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS	9
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	10

TRATAMIENTO	12
TERAPIA COMBINADA.....	13
❖ FARME (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) .	13
❖ Metotrexato	14
AGENTES BIOLÓGICOS	15
❖ Etanercept.....	15
EFECTOS ADVERSOS	16
CAPÍTULO II: OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
DISEÑO DE ESTUDIO	20
ÁREA DE ESTUDIO	20
POBLACIÓN.....	20
Criterios de inclusión	20
• Pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil entre el periodo 2015 a 2020.	21
Criterios de exclusión	21
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	22
PROCEDIMIENTO.....	23
RESULTADOS.....	24
Gráfico 3.	26
Gráfico 4.	27

Gráfico 5.	28
Gráfico 6.	30
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	33
REFERENCIAS	35
ANEXOS	38

RESUMEN

Antecedentes: la artritis reumatoide es una de las enfermedades autoinmunes que hoy en día la padecen la mayoría de las personas, sobre todo de sexo femenino que pasan los 50 años de edad, se desconoce su etiología, aunque esta se puede generar por una serie de factores tanto genéticos como ambientales, con respecto a su manejo, se trata de evitar su progresión instaurando un tratamiento en los estadios iniciales mediante el uso de fármacos biológicos más un FARME, procurando que sea efectivo y que genere menos efectos adversos. **Objetivo:** Demostrar la eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide. **Materiales y métodos:** La investigación realizada se basó en un estudio observacional, retrospectivo, analítico de corte transversal, utilizando las historias clínicas de los pacientes del sistema ASIS del Hospital Naval Guayaquil, la búsqueda al inicio nos dio un total de 1337 pacientes encasillados con diagnóstico de Artritis Reumatoide entre los cuales nuestra muestra se redujo a sólo 71 pacientes los cuales cumplían con los criterios de inclusión. **Resultados:** Mediante este estudio se pudo encontrar que la AR se presentó más frecuentemente en personas del sexo femenino (84,51%), la edad más representativa fue de 70-79 años (29,58%); entre el tipo más frecuente de efectos adversos encontramos: elevación de enzimas hepáticas (15,49%), alteraciones hematológicas (11,27%) y alteraciones gastrointestinales (8,45%). La efectividad del tratamiento en un periodo de 6 meses se presentó con un $\text{Chi}^2=0,04$ favoreciendo a aquellos pacientes que mantiene terapia mayor a 6 meses. **Conclusión:** El uso de la terapia combinada de Metotrexate + Etanercept si logra frenar el curso de la Artritis reumatoide manteniéndola controlada, aunque en los pacientes se presenten ciertos efectos adversos, pero cabe recalcar que el beneficio pesa mucho más, por lo cual se aconseja ayudar al paciente a controlar esas molestias secundarias tras su uso enviando tratamiento sintomático.

Palabras Claves: Enfermedades Reumáticas, Artritis Reumatoide, Etanercept, Metotrexate, Efectos adversos.

ABSTRACT

Background: rheumatoid arthritis is one of the autoimmune diseases that most people suffer today, especially women over 50 years of age, its etiology is unknown, although it can be generated by a series of Both genetic and environmental factors, with respect to its management, the aim is to avoid its progression by establishing a treatment in the initial stages through the use of biological drugs plus a DMARD, ensuring that it is effective and that it generates fewer adverse effects. **Objective:** To demonstrate the efficacy and adverse effects after starting Methotrexate + Etanercept combination therapy in patients with Rheumatoid Arthritis. **Materials and methods:** The research carried out was based on an observational, retrospective, analytical cross-sectional study, using the medical records of the patients of the ASIS system of the Hospital Naval Guayaquil, the search at the beginning gave us a total of 1,337 patients classified with diagnosis of Rheumatoid Arthritis, among which our sample was reduced to only 71 patients who met the inclusion criteria. **Results:** Through this study it was found that RA appeared more frequently in female persons (84.51%), the most representative age was 70-79 years (29.58%); Among the most frequent types of adverse effects we find: elevation of liver enzymes (15.49%), hematological alterations (11.27%) and gastrointestinal alterations (8.45%). The effectiveness of the treatment in a period of 6 months was presented with a $\text{Chi}^2 = 0.04$ favoring those patients who maintain therapy for longer than 6 months. **Conclusion:** The use of the combined therapy of Methotrexate + Etanercept if it manages to slow down the course of Arthritis Keeping it under control, although certain adverse effects occur in patients, but it should be emphasized that the benefit outweighs much more, therefore it is advisable to help the patient to control these secondary discomfort after use by sending symptomatic treatment.

Key words: Rheumatic Diseases, Rheumatoid Arthritis, Etanercept, Methotrexate, Adverse effects.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son un grupo diverso de afecciones que no están causadas de manera directa por traumatismos, sino más bien se presentan a lo largo de la vida por alteraciones del sistema inmunológico, manifestándose en diversos órganos del aparato locomotor como huesos, articulaciones, músculos y ligamentos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen más de 250 enfermedades que entran en el campo de las enfermedades reumáticas y en ciertas ocasiones también se añaden aquí otras patologías conocidas como vasculitis y las enfermedades autoinmunes.

Entre las patologías reumáticas más conocidas tenemos a la artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades de tejido conectivo, enfermedades del metabolismo óseo, artropatías, enfermedades relacionadas con agentes infecciosos, entre otras. Todas estas afecciones comparten características en común como que son enfermedades crónicas, causan inflamación y destrucción de las articulaciones, pueden involucrar órganos internos, lo que está asociado con una discapacidad progresiva y puede ser la causa directa de fallecimientos. Su etiología aún no está completamente clara, y no se pueden prevenir de manera efectiva.

En Ecuador cada vez más se observa un aumento de casos de pacientes que sufren enfermedades reumáticas, en especial de artritis reumatoide que tiene una prevalencia a nivel mundial del 0.5 al 1.5% y a nivel de América Latina del 0.4%, lo cual nos lleva a realizar un estudio más exhaustivo para prevenir el incremento de estas cifras. Sabemos que uno de los métodos para prevenir la cronicidad de estas enfermedades es el diagnóstico y manejo adecuado de la terapia en estadios más tempranos, pero sobretodo saber que el paciente se adapte correctamente al tipo de terapia dada y que produzca menor efectos colaterales posibles.

Es necesario hacer este tipo de estudio debido a que las enfermedades reumáticas conducen a un grado de discapacidad severa y en ocasiones, el uso de tratamiento ya sea en monoterapia o tratamiento combinado, en el tiempo indicado puede mejorar la condición de vida física y psicosocial de

los pacientes. Esto implica, apegarse a una terapia en particular, la cual genere menores efectos colaterales tras su uso, que sea coste-efectivo, de alcance del paciente y que beneficie de manera positiva en disminuir el número de visitas médicas como seguimiento del tratamiento. El seguir las indicaciones y evitar el abandono del tratamiento, puede beneficiar a otros investigadores a recabar datos, si acaso la terapia con estos medicamentos utilizados resulta ser efectivo para todo tipo de pacientes reumáticos, o que tienen cierto tipo de desenlace en base a variables individuales de los pacientes.

Lo que queremos dar a conocer con este estudio es identificar los efectos colaterales que nos deja en los pacientes el uso específico de la terapia combinada de Metotrexate + Etanercept durante el tiempo prolongado de tratamiento, y dependiendo de los resultados que se puedan obtener, buscar otros medicamentos que tengan la misma eficacia pero que cause lo menos posible molestias en los pacientes, o que se continúe con el mismo tratando a su vez las molestias que estos llegasen a generar, ya que como es de conocimiento público, muchas de las fallas terapéuticas se debe a que los pacientes abandonan el tratamiento debido a las molestias que estos fármacos producen en ellos.

Dentro de los capítulos de este apartado vamos a dar a conocer acerca de una de las enfermedades reumáticas en las que más se ha podido observar el uso frecuente de estos medicamentos y en la cual vamos a basar nuestro estudio como es la Artritis Reumatoide.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: ARTRITIS REUMATOIDEA

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria, y multisistémica, que se caracteriza por inflamación poliarticular que al no ser tratada adecuadamente puede producir destrucción progresiva de las articulaciones (1).

Aunque su origen sigue siendo un enigma, lo que está claro es que la herencia y los antecedentes familiares de padecer una enfermedad asociado al tejido conectivo y articular es la característica de fondo más importante que junto al entorno desfavorable ambiental hace posible que esta se desarrolle y afecte de manera amplia a todo el organismo. Aunque se ha hecho esfuerzos para mantener los síntomas al margen, una vez que aparece esta enfermedad, no hay forma de detenerla completamente, y es algo con lo que el paciente deberá lidiar en su diario vivir. (3).

El tipo de vida que una persona debe acoplarse, por tanto, es exclusivo en relación al resto; ya que no podrá realizar actividades básicas personales por si solo como mantener su higiene personal, vestirse y laborar como una persona común y corriente además que, en su mente ya existe esta idea constante de no ser como los demás, lo que disminuye sus esperanzas de continuar realizando sus actividades y de dormir adecuadamente a causa del dolor tanto físico como emocional. (11)

Hasta estos últimos tiempos, su tratamiento se dedica a, mantener los síntomas de esta patología crónica de manera reducida o inactivada, manteniendo los signos de inflamación articular, en un nivel bajo que permita a la persona, realizar su diario vivir sin dificultades mayores, generar alivio a sus molestias del momento, y atenderlo tempranamente, modificaría el tiempo que este pueda vivir dado la degeneración de su organismo progresiva y a su vez, permitir que su calidad sea lo suficientemente buena o manejable, como la de un ser humano común.(1).

El tratamiento actual se base en medicamentos que modulen la actividad inflamatoria de dicha enfermedad, con un margen de seguridad apropiado y con una obtención de respuesta a corto plazo como son los AINES y Corticoides en caso de crisis aguda, y el uso de los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales para el cumplir con el objetivo de modificar el proceso de degeneración celular, como es el caso del Metotrexate, en primera mano (1,18).

Fármacos generados en base de moléculas de otros animales que se consideran, una segunda opción de no ser suficiente, el tratar con los medicamentos moduladores pero cuyo margen de seguridad es más variable, como son los medicamentos biológicos como el Etanercept y existe la posibilidad terapéutica del uso combinado de estos medicamentos con la finalidad de controlar más factores que controlen la inflamación de los pacientes (16, 19).

Aunque los medicamentos mencionados son muy buenos por si solos, y dan más seguridad tanto al médico como al paciente, administrándolos de esa forma, al combinarlos hay que mantener rigurosos controles y un número mayor de consultas que es de manera diferente en cada paciente; con la finalidad de consultarle al paciente si siente mejor al utilizar alguno de estos o que su problema fue resuelto de alguna forma evaluando mediante atenciones subsecuentes sus avances clínicos (1).

La valoración de forma objetiva con datos obtenidos de pruebas de laboratorio o imágenes que resulten concretas para demostrar la eficacia del tratamiento combinado y si estos mismos medicamentos producen o no reacciones que podemos esperar tras su administración manteniéndonos expectantes a dicho evento y otras que no esperábamos pero que resultaron ser producto de la combinación de estos medicamentos en la Artritis Reumatoide (1,6).

EPIDEMIOLOGÍA

La Artritis Reumatoidea tiene un carácter distributivo mundial por lo que cualquier persona que tenga problemas inflamatorios articulares que comprometan su vivir diario tiene posibilidad de padecerlas, sin embargo, debe recalarse que existen factores no modificables del paciente con los que este nace, que lo hacen más susceptible de padecerla (1,9).

El sexo que presenta mayor número de casos son las mujeres, que representa uno de los factores de riesgo no modificables, y dentro de todas las mujeres, aquellas que nacen en países del primer mundo, principalmente el continente europeo tienen más predisposición a desarrollarla. “A nivel mundial este valor está representado entre un 0,5 a 1% y de todo este valor, sólo un 0,4% es representativo de América Latina” (1,14).

ETIOLOGÍA

La causa de la Artritis Reumatoide aun es desconocida, pero se la asocia en algunos casos a una predisposición genética del alelo HLA DR4. Por esta razón los factores de riesgo de carácter genético no son el causante del todo de esta enfermedad por lo que se tiende a asociar otros factores que pueden influir en el desarrollo de la misma como son los de carácter ambiental como los que trataremos más adelante en el apartado (1,10).

FACTORES DE RIESGO

SEXO

En la actualidad, el factor de nacimiento con mayor importancia es pertenecer al sexo femenino, en cuyo caso el factor interno hormonal propio de la mujer a causa de los estrógenos resulta ser el factor desencadenante para formular la respuesta inmunológica de glóbulos blancos, principalmente los linfocitos T, a almacenarse a nivel articular y desencadenar una respuesta de ataque a las articulaciones, inflamando estos tejidos (1,22).

ANTECEDENTES FAMILIARES

La herencia juega un rol vital en aquellas Artritis Reumatoidea clásicas, es decir, aquellas que presenten un valor de laboratorio de anticuerpos como lo es el Factor Reumatoide, alto. Por lo visto, son en este tipo de Artritis en donde, al haber padecido algún otro tipo de enfermedad de tejido conectivo ya sea por parte del padre, madre o los abuelos, hace que el individuo tenga un potencial tres veces mayor en relación a la media, de desarrollar la Artritis Reumatoide (1, 22,24).

GENÉTICA

Entre otros datos, el Antígeno Leucocitario Humano (HLA-DRB1) conlleva a una predisposición genética más fuerte, mientras que otros mencionados dentro de estudios son estadísticamente menos importantes hasta la actualidad (9, 22).

FACTORES DEMOGRÁFICOS

EDAD

Según la distribución de edades, se sabe que al ser una enfermedad de larga data y de degeneración progresiva de la funcionalidad y el movimiento, suele ser un factor de riesgo individual de cada paciente el hecho de que su edad sea más o menos avanzada (1).

De forma general, se conoce que las personas clasificada como adultos mayores, o que tenga edad por arriba de los 60 años y en ciertos casos hasta 80 años como máximo, se percibe una incidencia de estos casos, dando a la edad un valor de importancia para su desarrollo (9).

Esto asociado con ser de sexo femenino produce un factor de riesgo casi 3 veces mayor a la media; y con un desenlace más grave si se desarrolla a edades más tempranas que lo ya mencionado (9).

RAZA Y SITUACIÓN GEOGRÁFICA

Al ubicar a la Artritis Reumatoide en una situación geográfica, destaca su presencia mayoritariamente, en el Mediterráneo. Se distribuye mayoritariamente en Norte América y Occidente, en donde existe un mayor margen de mestizaje, lo que favorece a su desarrollo en cuestión, a causa de factores de genética compartidos entre dichas personas (1, 14).

Desde luego en América, refiriéndose, más específicamente a América del Norte existe un índice de casos notorio, pero esto, es favorecido dado el estilo de vida y las condiciones agregadas que presente cada individuo de acuerdo a su clase de alimentación y a los ingresos económicos que les favorece a cada uno para nutrirse de manera saludable y evitar este riesgo (9).

Por su parte, América Latina, percibe una prevalencia del 0,4%, y en países puntuales como Perú y España, 0,5% todo debido al amplio mestizaje existente entre las razas que conviven dentro del mismo círculo social (14). Ante lo referido, hay que destacar que las razas en mestizaje que presenta con mayor frecuencia artritis incluyen, los indios americanos y esquimales en contraste con aquellas que mantienen que presentan menos mestizaje que donde se ubican en países asiáticos y africanos (26).

TABAQUISMO

Como en cualquier otra enfermedad, el tabaco, más que la misma nutrición reflejan su importancia agregándole más riesgo para desarrollar Artritis en menor tiempo; y dado que aquellas personas con un mal hábito suelen llevar el control del resto de su vida, desbalanceada, esto incrementa el peso de desarrollar artritis en menor tiempo. El hecho de presentar otros factores como un Índice de Masa Corporal cercano a la obesidad es representativo para que a futuro, el paciente requiera de más dosis para su tratamiento por ser resistente al mismo e incluso presentar un desenlace más crónica y fatal dado a su poco cuidado personal en cuanto a las actividades a realizar de su vida diaria (22,24).

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

El equilibrio hormonal, como se mencionó anteriormente, juega un rol vital en el desarrollo de múltiples situaciones que pueden favorecer como perjudicar a la mujer en el desarrollo de patologías; y resulta ser que la Artritis Reumatoide no es la excepción. Debido al actual cambio en el orden mundial en el que las mujeres han tomado como prioridad el trabajo, y dejar a un lado el embarazo; ha generado a aparición brusca de enfermedades reumáticas (22).

Dado el nivel de crecimiento de hormonas al no producir partos naturales; estas hormonas forman una respuesta ante el organismo, acumulándose e inflamando los tejidos blandos. Por tanto la nuliparidad, es un factor de riesgo evidente para desarrollar Artritis Reumatoide como tal (22, 25).

Sin embarazos ni partos previos y al no tener ningún recién nacido, para darle cuidados maternos, se priva al cuerpo de la mujer a generar leche materna y manejar la lactancia, teniendo en cuenta que esta actividad favorece a la disminución considerable de niveles hormonales en la mujer (9, 25).

A la larga estos niveles hormonales tienden a ser muy excesivos para la mujer afectando por tanto a los tejidos, las articulaciones a su vez presentan un alto índice de afectación que se observará con el pasar de los años y el desbalance hormonal hasta la menopausia donde resulta para la mujer, una complicación en su diario vivir, asociado también a la osteoporosis (22, 25).

En otras literaturas, se ha documentado la intervención de agentes infecciosos extrínsecos o asociados a otras patologías, como aquellos que producen enfermedades dermatológicas. Y que al sobre infectar una herida o generar trauma constante en la piel, pueden ingresar de esta, hacia la sangre y favorecer un aumento en la respuesta inmune para combatir un germen, y que de estos se siembran a nivel de tejidos blandos, pueden producir una respuesta de defensa exagerada contra este microorganismo (19, 22).

Aquella información se corrobora más en procesos como la Artritis Séptica, y aunque no tenga la misma cronicidad que la AR, nos permite entender porque debe existir un manejo cuidadoso de los gérmenes asociados a otras infecciones (1). Dado que el inicio de la enfermedad reumatológica, en general requiere de un desencadenante clave para que esta se manifiesten en todo su esplendor.

Debemos entender entonces que aunque la variedad de microorganismos es enorme, se ha documentado casos de paciente con virus epidémicos como el Epstein Barr o bacterias que suelen producir infecciones genitourinarias, como por ejemplo la E. Coli (14).

En estos casos, resulta importante recordar, que aunque el inicio de la infección no sea en la articulación. La probabilidad de que la respuesta inflamatoria afecte a estas, siempre dependerá de la susceptibilidad individual de cada persona ante la adversidad; y desde luego, que a mayor tiempo y mayor cantidad de estar expuesto, hay más probabilidades donde pesara menos; que un individuo tenga o no otros factores. (14)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dentro de los criterios actuales y universales para el diagnóstico clínico y de laboratorio de la Artritis Reumatoide, nos permite encasillar a los pacientes en esta enfermedad basándose en 3 criterios específicos que incluyen compromiso clínico articular, Serología de Anticuerpos y el Tiempo de Duración de los síntomas o más; dados por el Colegio Americano de Reumatología, los cuales nos indican que de completar un puntaje $\geq 6/10$ estamos ante una Artritis Reumatoide que amerita tratamiento y seguimiento(1,6,27) .

Para el desglose de dichos criterios previamente mencionados tenemos: rigidez matutina de al menos 1 hora de duración, poliartritis (es decir más de 3 articulaciones comprometidas), artritis que comienza en las extremidades proximales, de manera simétrica y exámenes de laboratorio que incluyan: reactantes de fase aguda PCR y VSG anormal, factor reumatoide positivo + Anticuerpo Antipéptido Citrulinado positivo(6, 27)

Adicional a estos criterios se puede incluir la presencia de nódulos reumatoides, cambios radiológicos compatibles con AR que puede denotar degeneración articular progresiva (4).

La clínica en los pacientes resulta ser primordial para su acertado diagnóstico. En especial esto último ya que posterior a los primeros 2 años, el daño articular establecido, es irreversible por lo que tratar de manera inmediata aumenta la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y disminuir el daño estructural (1, 4).

La historia clínica es la herramienta para diagnóstico temprano de AR donde puede demostrarse si existe dolor o malestar en más de 3 articulaciones, primordialmente manos (interfalángicas proximales, metacarpo falángicas) o rigidez articular en las mañanas de al menos 30 minutos de duración, (7) con al menos 6 semanas de evolución (6).

Al examen físico encontramos dolor articular estático y presionando en el lugar correspondiente, edema y en base al desarrollo en meses o años, que varía en cada paciente, se dice que la AR es muy temprana, si su desarrollo es en menos de 6 meses de evolución y en el caso de AR tardía en casos que sobrepasen el año. El dolor y la actividad además de la limitación articular de la artritis puede evaluarse mediante cuestionario y escalas estandarizadas como (DAS 28, SDAI, CDAI) para medir actividad y una Escala Visual Analógica (EVA) para valorar el dolor (1, 5, 10).

En cuanto a datos laboratorios, debe incluirse: hemograma completo, química sanguínea básica, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR. La serología por Factores Inmunológicos clasifica a la AR en seropositiva o seronegativa sin ser esta, específica de dicha enfermedad, por lo que; son en última instancia, los Anticuerpos Antipéptido Citrulinado los que confirman el diagnóstico. Otras evaluaciones incluyen: perfil hepático completo y lipídico, función renal con creatinina, calcio para evaluar el daño a todo el organismo (1, 10).

Los métodos de apoyo imagenológicos incluyen: ecografía Doppler en artritis muy temprana, teniendo mayor efectividad para detectar erosiones a nivel de

articulaciones proximales en las manos y muñecas, resultando importante para manejar la terapéutica de manera diferente en casos de presentar sinovitis + erosiones (1, 6, 10).

Las radiografías de manos, pies y columna cervical AP y lateral en dorsiflexión anterior leve y una radiografía estándar de tórax deben realizarse en pacientes con sospecha de AR (7). Debería solicitarse dichas radiografías mediante un control semestral los primeros 2 años y anualmente a partir del tercer año para evaluar realmente la progresión de la enfermedad o la efectividad terapéutica del tratamiento asociado a AR (7).

Su finalidad es demostrar que hubo una reducción de la actividad en articulaciones. En dichas radiografías se buscará: disminución del espacio articular, erosión marginal apareciendo hasta en el 75% de los pacientes (1).

Otra forma en que esta se considera como definida incluye si, además de la inflamación sinovial localizada, no presenta otro diagnóstico alternativo que explique mejor dicho proceso con un Score Total de 6 o más en la escala ACR/EULAR (6).

TRATAMIENTO

De acuerdo a las guías del MSP todo paciente con diagnóstico de Artritis Reumatoidea debe ser referido al médico especialista y debe tratarse mediante un equipo multidisciplinario: Reumatología, Fisioterapia, Terapia Ocupacional y Psicología (1,10).

La finalidad del tratamiento incluye la remisión o disminución de la actividad de la enfermedad debiendo ser alcanzada en los 6 meses de tratamiento, y utilizar las dosis máximas de los modificadores de la enfermedad en caso de mostrar mejoría. Si no existiese pese a esta última directriz, está justificado el cambio por otro modificador de la enfermedad. (1)

Las pruebas de laboratorio son útiles para demostrar dicha efectividad antes de iniciar el tratamiento, para poder observar en que situación basal se ubica el paciente como tal. Por lo tanto las claves para un tratamiento efectivo deben incluir:

Un diagnóstico temprano dado por la historia clínica, tratamiento oportuno en relación a los datos y hallazgos encontrados, dirigido al objetivo o Treat to Target, reduciendo el nivel de actividad inflamatoria, individualizado para cada paciente, con seguimiento periódico, iniciando con laboratorios de base, considerando comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus) como posible cofactores o agravantes de la condición o de la falla terapéutica (1).

La terapia puede mostrar más efectividad objetiva, en función al número de controles realizados desde el inicio de la terapia, y un indicador de mejoría sintomatológica, además de las escalas visuales analógicas que son de carácter prioritariamente subjetivo. El hecho del uso de los controles y seguimientos que requiere al paciente define la efectividad que pudiese tener la terapia utilizada y la adherencia que este tiene (2).

TERAPIA COMBINADA

Su uso sólo está recomendado en pacientes con enfermedad activa temprana de moderada a grave o con síntomas que persistan luego de 3 meses de instaurar el FARME, preferiblemente mantener el metotrexate y agregar otro FARME o a su vez, incluir un biológico en la terapia, recordando evaluar tanto función hepática como gastrointestinal antes y después de su uso. (1)

❖ FARME (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad)

Pese a que la sintomatología debería ceder ante el uso de AINES y corticoides, los cuales presentan un potencial menos dañino a la enfermedad; se requiere de los FARME para controlar la progresión y la remisión de actividad de esta condición. Está justificado su uso, siempre y cuando la artritis reumatoide haya sido establecida como diagnóstico (1).

La terapéutica aplicada a los pacientes con FARME puede ser evaluada a partir de los 3 meses de haber iniciado su uso. El principal componente de los FARMES es el Metotrexato (1).

❖ **Metotrexato**

El metotrexato es considerado como el FARME de elección en la primera línea de tratamiento para AR, optimizándose con incrementos rápidos de hasta 25 mg por semana y asociado al ácido fólico por los efectos adversos que este puede producir. Puede ser empleado por vía parenteral, pero en caso de no haber tolerancia o por intoxicación se lo recomienda por vía oral (1).

Los efectos adversos mostrados por el MTX por si sólo pueden presentarse y en ocasiones provocan la discontinuidad del medicamento situación que no puede ser permitida, por la posibilidad de recaídas y refractariedad al tratamiento (18).

Aquellos pacientes que usan metotrexate por vía oral, suelen manifestar intolerancia por distintas causas, incluyendo epigastralgias y vómitos hasta el punto de tener que retirar la medicación dado su poco beneficio o reemplazar por medicamentos que generen un apego más adecuado, aunque sea en menor porcentaje, hay que considerar el bienestar del paciente para su uso ya que el sistema digestivo juega un rol importante en su metabolismo total (15, 23).

Las alteraciones de las líneas celulares blancas y rojas suelen ir como segunda instancia de adversidades presentes en los pacientes, y son estas, las que preocupan más a los médicos que evalúan la terapéutica, ya que, dado la rapidez e intensidad de cambios, pueden empeorar la condición del paciente generándole múltiples infecciones locales o sistémicas, alterar el balance celular produciendo una respuesta inflamatoria masiva que cause la muerte del paciente o dada la cronicidad puede llegar a afectar en todo sentido su calidad de vida diaria como en el caso de las anemias secundarias a el uso de metotrexato (15, 16).

Otras referencias muestran que la toxicidad en la terapia con metotrexato puede dirigirse a nivel pulmonar, hepático y hematológico. La toxicidad pulmonar, se encuentra presente después de semanas o meses de tratamiento a dosis bajas orales o elevadas por vía intravenosa pudiendo

manifestar neumonitis por MTX a dosis de 2,5-15mg semanales e independiente del sexo o hábito de tabaquismo (18).

Toxicidad hepática que se demuestra con excesos de homocisteína por inhibición de la enzima Didihidrofolato reductasa, con lesión hepática, alteraciones hepáticas a dosis bajas con anormalidades en enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina), que pueden terminar en fibrosis y cirrosis hepática (18).

Toxicidad hematológica está dada por inhibición de la hematopoyesis manifestada con anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia, debiendo administrarse con cuidado en pacientes con neoplasias malignas. En AR la anemia megaloblástica, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia han sido establecidas en un 3% con un máximo de disminución de plaquetas en 5-13 días y de hemoglobina de 6-10 días, usualmente en los pacientes, la trombocitopenia se puede presentar cuando usamos dosis bajas el MTX (18).

AGENTES BIOLÓGICOS

❖ Etanercept

Es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa y uno de los dos primeros tratamientos anti TNF- α aprobados a nivel mundial para el tratamiento de la Artritis Reumatoide y de otras enfermedades autoinmunes, (19) que ha mostrado eficacia clínica, mejoría de capacidad funcional y disminución de progresión radiológica de daño estructural y seguridad tanto en la AR temprana como en aquella con falló por el MTX. Este a su vez puede mejorar la eficacia terapéutica del MTX en combinación (1).

Existen ciertos parámetros que se deben considerar previamente a la administración de biológicos, en los cuales se incluye: el poder evaluar mediante pruebas de laboratorio como: Biometría sanguínea, función renal, función hepática, perfil lipídico cada 4 semanas en los primeros 4 meses. Tomar atención a pacientes que se encuentren en edad fértil o aquellos con factores de riesgo para insuficiencia cardíaca. El anti-TNF sólo debe

continuarse si existe respuesta en los 6 meses posteriores a la administración (1).

En el caso del Etanercept en combinación con Metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FARMES, incluido metotrexato, ha sido inadecuada. El Etanercept puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continúo con metotrexato no sea apropiado (19).

EFECTOS ADVERSOS

Al hablar de efectos colaterales, adversos que pudiesen ser esperados, tiene importancia la forma de administración de estos medicamentos, que pueden tener administración por vía oral o en otros casos vía subcutánea. En este último caso, el riesgo de infecciones graves, asociada a agentes oportunistas, es el principal efecto adverso por el cual se suele descontinuar su uso inmediatamente (19).

Dentro de los agentes oportunistas tenemos: Micobacterias, Hongos e infecciones respiratorias complicadas, incluyendo la aparición de tuberculosis miliar en pacientes con Tuberculosis Activa o reactivación de tuberculosis latente en cuestión (19, 22).

Dentro de los efectos adversos podemos encontrar el riesgo que pueden llegar a tener estos pacientes a infecciones graves dadas por agentes oportunistas o incluso llegar a una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que son las más frecuentes. A su vez tienen un riesgo de presentar empeoramiento de condiciones basales por insuficiencia cardíaca (20).

Otros efectos menos frecuentes incluyen trastornos hematológicos, de los que podemos destacar leucopenia y trombopenia, además de anemia aplásica usualmente asociadas a la suspensión de este tratamiento (17).

El sistema inmune puede alterarse presentando reacciones alérgicas anafilácticas graves que pueden llegar al angioedema y el vasoespasmo (19).

Otros trastornos pueden presentarse a nivel ocular dentro de los cuales la uveítis y escleritis son los más documentados a la actualidad. Otros trastornos que lo son muy similares a los padecidos con el MTX incluyen elevación de las enzimas hepáticas y a nivel de piel puede llegar a ocasionar prurito, erupciones cutáneas e incluso presentar manifestaciones menos frecuentes como toxicodermias como el Síndrome de Stevens Johnson además de vasculitis cutánea. (18, 20).

Al considerar las reacciones adversas, se ha logrado concluir que están asociados con la indemnidad de las barreras corporales, siendo posible una infección cutánea como causal de dicha reacción, a su vez el sitio de la inoculación juega un papel importante ya que puede reactivar ciertos patógenos latentes en el cuerpo, como el virus del herpes zoster. (21, 22)

Sin embargo, se ha visto que todo esto va más allá en relación con las edades, siendo que, aquellos pacientes que cursen una edad entre los 30 a 50 años, presenta una susceptibilidad mucho mayor por desarrollar reacciones adversas al Etanercept, estando de acuerdo de que, a mayor edad, mayor magnitud de efectos adversos que comprometen la calidad de vida del paciente y hacen que este reincida a su consultas con mayor frecuencia (19).

Ante el numeroso desarrollo de infecciones existentes que se pueden dar como consecuencia de la administración usual de medicamentos por vía subcutánea, se ha estudiado que el Etanercept prevalece con patologías que afectan el sistema respiratorio, como en el caso de las neumonías mal diagnosticadas como nosocomiales e infecciones dermatológicas, y dado su cercanía con los tejidos blandos, lo inflaman y son simuladores de un nuevo proceso reumatológico constituyendo así, un nuevo cuadro clínico, que dificulta la decisión terapéutica multidisciplinaria a seleccionar como adecuada, todo a razón de trastornos en los leucocitos (20).

Aunque la terapia combinada no justifica el uso de biológico con FARME; si la efectividad posterior a los 3 meses de tratamiento no se presenta, no debemos suspender el FARME total, sino más bien se recomienda retirarlo de manera gradual para evitar recaídas. (1)

CAPÍTULO II: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 – 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de casos de Artritis Reumatoide en pacientes tratados con terapia combinada.
2. Identificar los efectos colaterales más frecuentes asociados al uso de la terapia combinada.
3. Comprobar si la terapia combinada tiene efectividad variable en relación al tiempo que se mantenga su aplicación.

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

La investigación realizada se basó en un estudio observacional, retrospectivo, analítico de corte transversal utilizando las historias clínicas de los pacientes del sistema SIS del Hospital Naval Guayaquil, como fuente de recolección de datos secundarios, en pacientes que padecen de Artritis Reumatoide que asistieron a la consulta externa durante el período comprendido entre Enero del 2015 hasta Enero del 2020.

ÁREA DE ESTUDIO

El estudio fue realizado en Ecuador, en la ciudad de Guayaquil, en el Hospital Naval Guayaquil en el área de consulta externa de Medicina Interna y Reumatología.

POBLACIÓN

La población a ser estudiada comprende a 1337 pacientes, entre edades de 30 a 80 años, dentro de los cuales, sólo 71 pacientes dentro del total, cumplen con criterios de inclusión y exclusión atendidos por la consulta externa de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Naval Guayaquil dentro del periodo del 2015 al 2020.

Criterios de inclusión

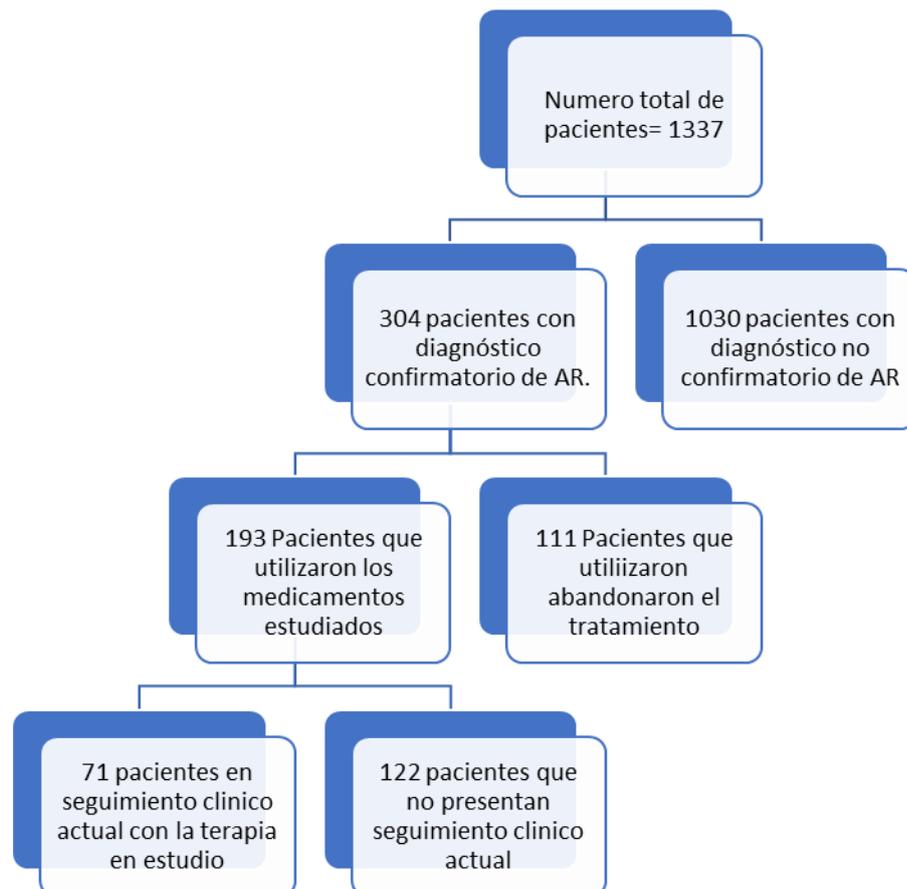
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos por consulta externa de manera subsecuente por dicho diagnóstico.
- Pacientes atendidos con terapia combinada con FARME: Metotrexato + Etanercept.
- Pacientes con edades entre 30 a 80 años.

- Pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil entre el periodo 2015 a 2020.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan sido atendidos por servicio de emergencia u hospitalizados en otra unidad de Salud.
- Pacientes sin seguimiento alguno dentro de los 5 años a evaluar, o que no consten en el sistema.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, que no fuesen atendidos por dicho motivo de consulta.
- Pacientes que hayan utilizado monoterapia o terapia combinada con otro tipo de FARME diferentes a los mencionados.

Tabla 1.- Algoritmo para población de estudio



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 2. Variables de Estudio

Nombre Variables	Definición de la variable	Tipo	RESULTADO
Edad	Indicación de la edad en años	Categórica nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. 30-39 Años 2. 40-49 Años 3. 50-59 Años 4. 60-69 Años 5. 70-79 Años 6. 80-89 Años
Consultas subsecuentes	Número de consultas subsecuentes tras el tratamiento en 3 meses	Categórica nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor a 5 consultas por mes (baja frecuencia) 2. De 6 a 10 consultas por mes (moderada frecuencia) 3. Más de 10 consultas por mes (extremadamente frecuente)
Presencia de efectos adversos	¿Presentó el paciente efectos adversos?	Categórica nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Tipos de Efectos Adversos	Tipos de efectos adversos presentes relacionados al incorporar los fármacos	Cuantitativa Discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalea 2. Alteraciones Dermatológicas 3. Alteraciones Gastrointestinales 4. Alteración de perfil hepático 5. Síntomas neurológicos 6. Alteraciones de la Presión Arterial 7. Osteoporosis Secundaria 8. Alteración de perfil hematológico 9. Xerosis 10. Alteración del perfil lipídico y ácido úrico.
Sexo	Sexo de la persona de estudio	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Manejo terapéutico	Terapéutica aplicada en pacientes con Artritis Reumatoide	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX + Etanercept
Tiempo de Seguimiento Terapéutico	Cantidad promedio de meses en los que se mantuvo controles periódicos de la terapia	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor a 6 meses 2. Mayor a 6 meses

Estado de la Enfermedad	Estado sintomatológico actual de la Artritis Reumatoide posterior al tratamiento mediante DAS 28	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. En Remisión 2. Actividad baja 3. Actividad Moderada 4. Actividad Alta
-------------------------	--	---------------------	---

PROCEDIMIENTO

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas obtenidas a partir del sistema informático SIS del Hospital Naval Guayaquil, y los datos de identificación de cada una mediante el código ISSFFA, incluyendo diagnósticos catalogados como AR de acuerdo al CIE 10 como (M05.2) (M05.3) (M05.8) (M06.0) (M06.8) (M06.9) (M08.0), los cuales fueron proporcionados por el servicio de estadística del mismo Hospital, entregados a manera de tabla informática en Excel. Posteriormente se clasificó a los pacientes en base a los siguientes parámetros de variables: edad, sexo, presencia de efectos adversos, tipos de efectos adversos, número de consultas subsecuente, manejo terapéutico, tiempo de seguimiento terapéutico y estado de la enfermedad. (Tabla 2)

Para la adecuada organización de los datos, utilizamos tablas en Excel, en las cuales pudimos ubicar adecuada y ordenadamente cada una de las variables y los datos de cada paciente, para la respectiva selección de los mismos, los cuales cumplían con los criterios de inclusión. Una vez establecida nuestra muestra, se procedió a realizar cálculos estadísticos mediante el programa SPSS versión 25, clasificando a los pacientes acorde a variables cualitativas y cuantitativas tomando como eje 1) presencia de efectos adversos, 2) escala de actividad DAS 28, 3) Seguimiento mayor o menor a 6 meses.

Posteriormente se realizaron cálculos estadísticos a través del programa estadístico SPSS, demostrando la probabilidad estadística de hipótesis con χ^2 y Asociación de variables dependientes e independientes mediante Odds Ratio, de igual manera se realizó cuadros estadísticos de barra, pastel considerando valores tanto ordinarios como porcentuales.

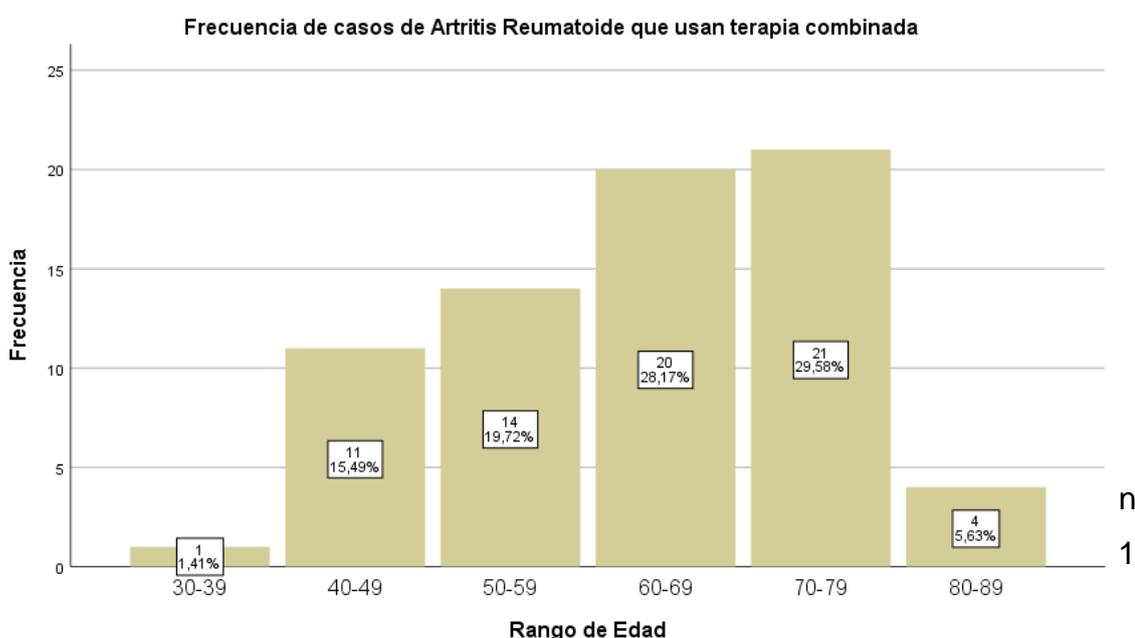
RESULTADOS

Entre los 1337 pacientes encasillados con diagnóstico de Artritis Reumatoide en el Hospital Naval Guayaquil, 193 utilizaban uno de los dos medicamentos pautados en el esquema terapéutico evaluado en el estudio y 1,144 cumplían con un esquema terapéutico distinto al evaluado. De los 193 pacientes, 71 cumplían con los criterios de inclusión. Las variables principales en consideración al estudio incluyen, edad, manejo terapéutico, presencia de efectos adversos, tipos de efectos adversos, tiempo de seguimiento y estado de la enfermedad, entre otras.

Edad

Las edades de los pacientes tuvieron una gran variabilidad considerable, siendo los grupos más predominantes, los pertenecientes a rangos entre 60-69 años en número de 20 casos (28.17%) y 70-79 años en número de 21 casos (29.58%) (Gráfico 1). La media de edad se ubicó en 53,38 años con una desviación estándar de 12,508 años (Tabla 1, Anexos).

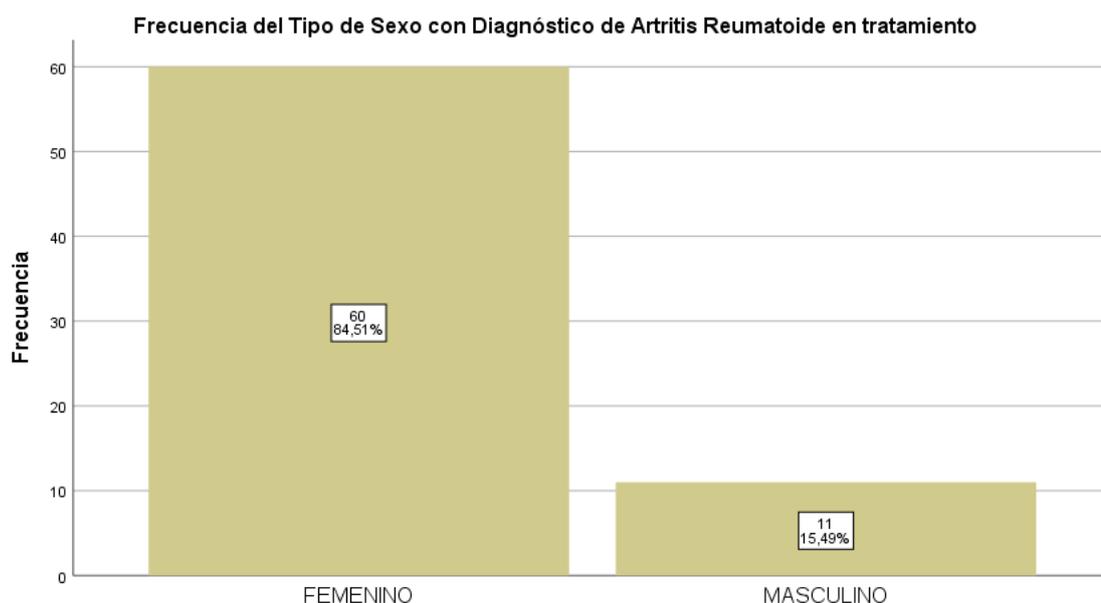
Gráfico 1. Distribución de casos acorde a grupos de edad



Sexo

De los 71 pacientes incluidos en el estudio acorde con criterios de inclusión y exclusión, se distribuyeron en 60 casos (84,51%) para sexo femenino y 11 casos (15,49%) para sexo masculino (Gráfico 2) (Tabla 2, Anexos).

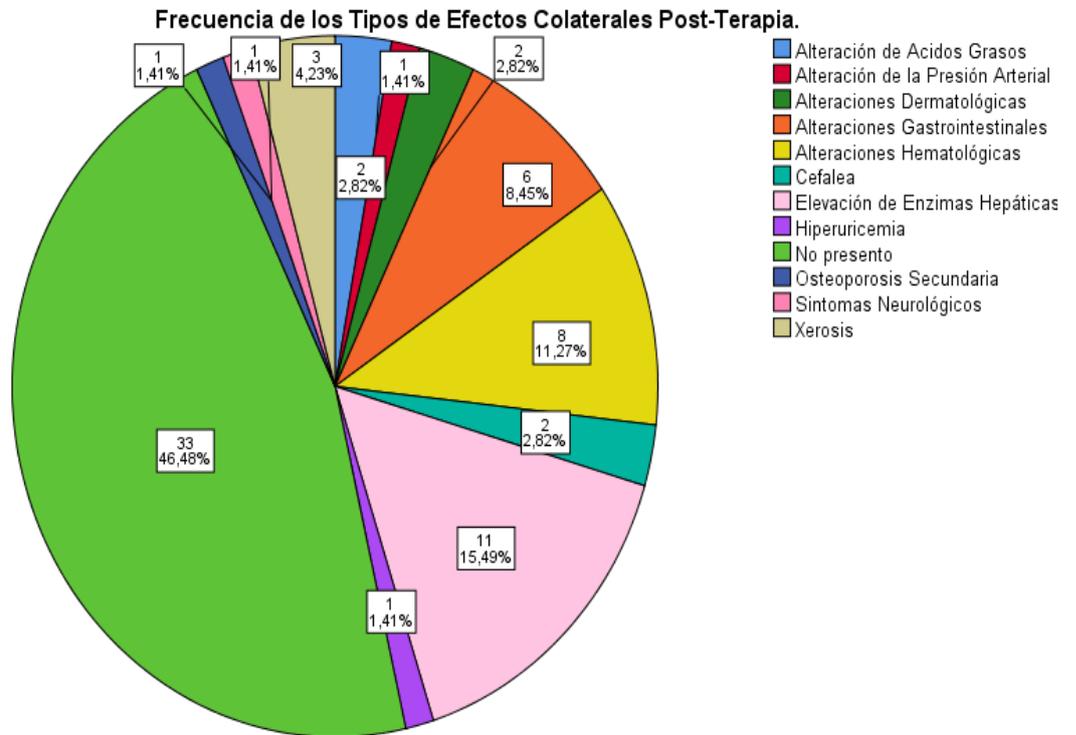
Gráfico 2. Distribución de casos acorde al sexo



Tipos de efectos colaterales

Dentro de los 38 pacientes que presentaron efectos adversos, se distribuyeron de la siguiente manera: Elevación de Enzimas Hepáticas en 11 pacientes (15,49%), Alteraciones Hematológicas en 8 pacientes (11,27%), Alteraciones Gastrointestinales en 6 pacientes (8,45%), Xerosis en 3 pacientes (4,23%); aquellos con menor frecuencia incluían: Alteración de Ácidos Grasos, Cefalea y Alteraciones Dermatológicas presentado en 2 pacientes cada uno (2,82%) y Osteoporosis Secundaria, Síntomas Neurológicos, Alteración de la Presión Arterial, Hiperuricemia en 1 paciente cada uno (1,41%). El número restante de pacientes no presentó ningún efecto adverso tras el uso de terapia con un total de 33 pacientes (46,48%). (Gráfico 3) (Tabla 3, Anexos).

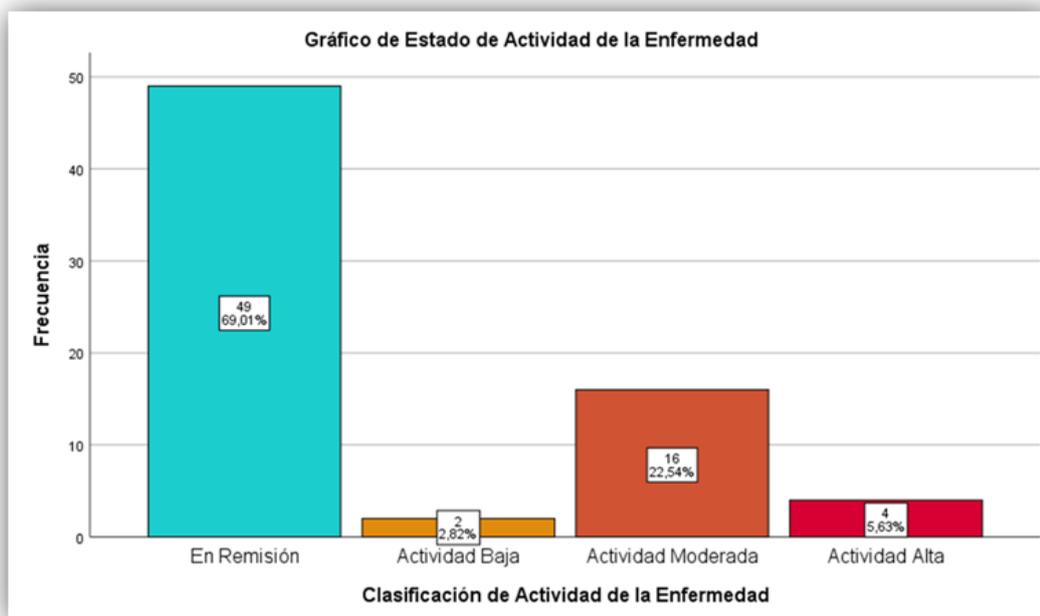
Gráfico 3. Distribución de frecuencia de efectos colaterales post-terapia



Estado Actual de la Enfermedad

Del total de 71 pacientes revisados, que se encontraban en tratamiento con los medicamentos en terapia combinada, ante el estado actual de la Artritis en su último control mantuvo los siguientes resultados mediante Score DAS 28, encontrado en las historias clínicas, de su última consulta en 2020. En cuanto a pacientes con Artritis Reumatoidea en fase activa, aquellos que se encontraban en Remisión se presentaron en un total de 50 casos (70,42%) en caso de actividad baja se presentó 1 caso (1,41%), en caso de actividad moderada se presentó 16 casos (22,54%) y en caso de Actividad Alta se presentó 4 casos (5,63%) respectivamente. (Gráfico 4) (Tabla 4).

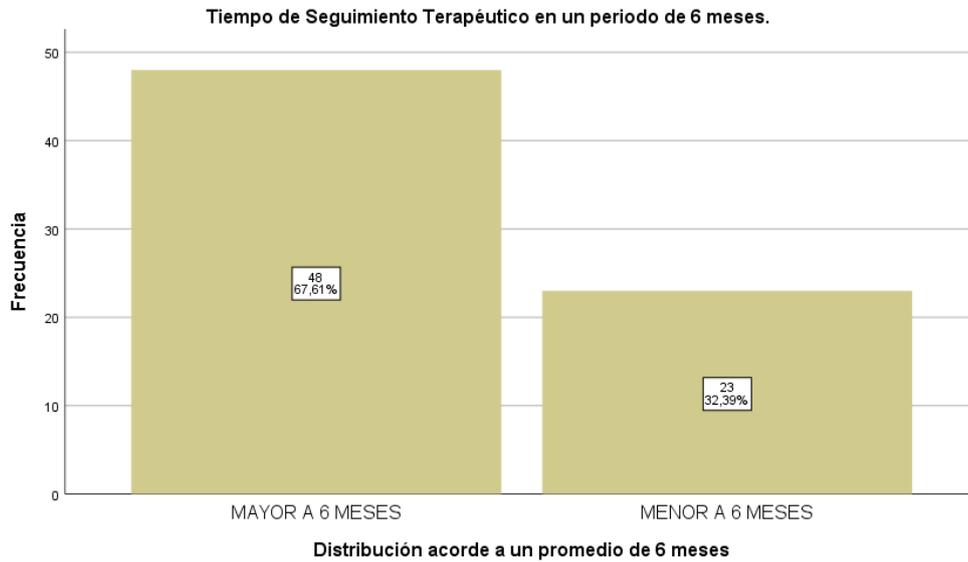
Gráfico 4. Estado de Actividad de la Enfermedad acorde a la última consulta documentada.



Seguimiento Terapéutico

En cuanto al tiempo que se mantuvo la terapia por apego a la misma, se distribuyó considerando un punto medio de 6 meses se obteniendo lo siguiente: Aquellos que recibieron seguimiento terapéutico por más de 6 meses fueron 48 casos (67,61%) y aquellos que mantuvieron el seguimiento en una cantidad menor a 6 meses, por razones varias fue de 23 casos (32,39%) (Gráfico 5). Se realizó cruce de variables para análisis estadístico con rango de edad mostrando una media de 1,63 acorde al tipo actividad con una desviación estándar de 1,018.

Gráfico 5. Tiempo de seguimiento terapéutico en un período de 6 meses



Análisis de cruce de variables entre tiempo de seguimiento terapéutico y estado de actividad de la enfermedad.

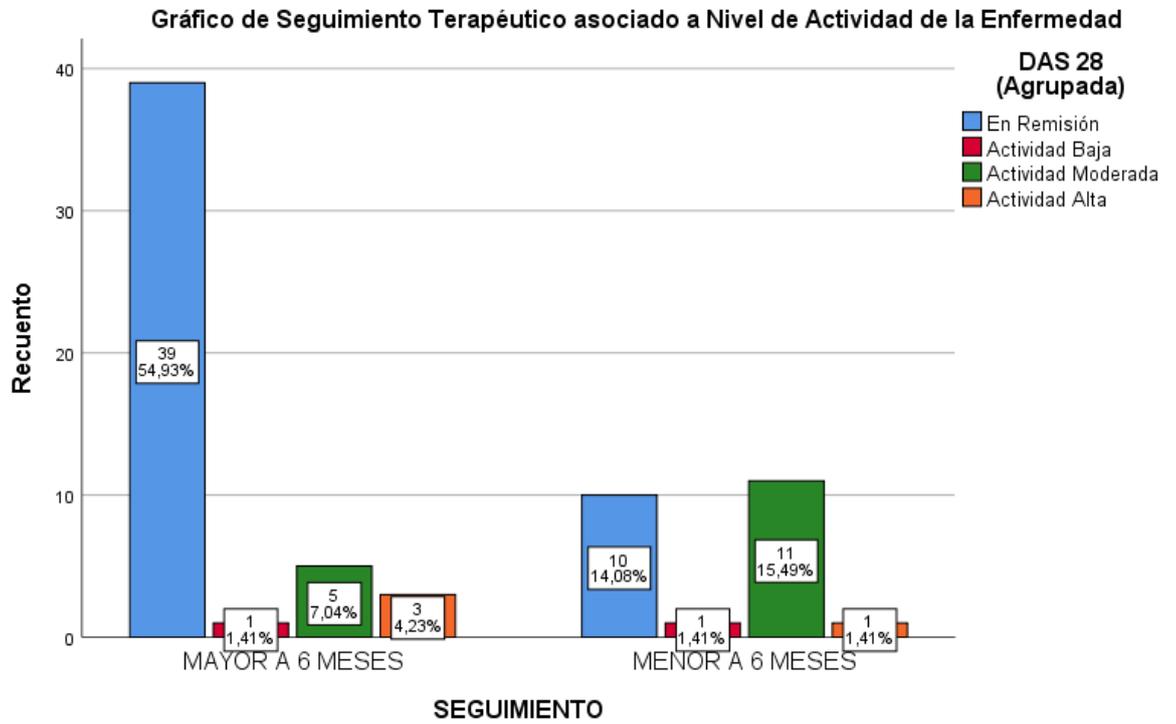
Al realizar el cruce de variables obtenido mediante el tiempo de seguimiento terapéutico en promedio de 6 meses y el Score DAS 28 para evaluar la actividad actual de la enfermedad, se obtuvo los siguientes resultados. Aquellos pacientes que recibieron un seguimiento mayor a 6 meses se distribuyeron en 39 casos (54,93%) que corresponde al grupo pacientes que permanecieron en remisión, 1 caso (1,41%) presentó actividad baja de la enfermedad, 5 casos (7,04%) presentaron actividad moderada de la enfermedad y 3 casos (4,23%) presentaron actividad alta en contraste con el grupo que mantuvo en seguimiento terapéutico menor a 6 meses y dejó la terapia por varias razones. Se obtuvo 10 casos (14,08%) permanecieron en remisión, 1 caso (1,41%) presentaron casos de actividad baja, 11 casos (15,49%) presentaron actividad moderada de la enfermedad y 1 caso (1,41%) presentó actividad alta de la enfermedad (Gráfico 6).

Se analizó de manera estadística, distribuyendo a los grupos más representativos acorde al estado de la enfermedad y el tiempo de seguimiento terapéutico mediante Chi Cuadrado y OR obteniendo los siguientes resultados:

En el grupo de seguimiento mayor a 6 meses en pacientes en estado de remisión se obtuvo un valor de Chi Cuadrado $p=0,001$ ($p=0,05$) y un **OR: de 5,63** haciendo referencia a que el mantener la terapia en un tiempo mayor a 6 meses representa un factor para mantener el estado de remisión de la Artritis Reumatoide y en pacientes en estado de actividad moderada con un valor $p=0,000$ ($p=0,05$) y un **OR: 0,127**, siendo valores estadísticamente significativos y haciendo referencia a que el mantener la terapia en un tiempo mayor a 6 meses representa un factor protector para no presentar actividad moderada de la Artritis Reumatoide (Tabla 7, Anexos).

En el grupo de seguimiento menor a 6 meses en pacientes en estado de remisión se obtuvo un valor de Chi Cuadrado $p=0,001$ ($p=0,05$) y **OR: 0,178** haciendo referencia que al mantener la terapia por menos de 6 meses no permite conservar el estado de remisión de la Artritis Reumatoide. En pacientes en estado de actividad moderada se obtuvo un valor de $p=0,000$ ($p=0,05$) y un **OR: 7,883** siendo valores estadísticamente significativos representando que al mantener la terapia en un tiempo menor a 6 meses representa un factor dañino por mantener el estado de la actividad moderada de la Artritis Reumatoide. (Tabla 8, Anexos)

Gráfico 6. Distribución de casos acorde al tiempo de seguimiento de terapia en relación a la Actividad de la Enfermedad Documentada en la historia clínica.



DISCUSIÓN

El uso de la terapia combinada de Metotrexate más Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide es de gran controversia, debido a que estos fármacos brindan muchos beneficios al paciente siendo muy eficaces, pero a su vez el uso de estos conlleva a que cada uno de los pacientes genere reacciones adversas, las cuales los llevan a que abandonen el tratamiento por las molestias que estos pueden ocasionar.

Revisando algunos apartados pudimos encontrar que Álvarez y colaboradores et al (22), realizaron el análisis de 81 historias clínicas en personas con Artritis reumatoide en donde se encontró que 35 pacientes presentaron efectos adversos al uso del Etanercept, ubicándose en primer lugar los de tipo infecciosos como las infecciones del tracto superior en un 31%, seguida de reacciones de hipersensibilidad en el sitio de aplicación en un 26%, manifestaciones gastrointestinales en un 11% y finalmente la presencia de rash cutáneo en un 6% (22).

En un estudio publicado por Pedraza IPP (2019) (19), encontramos que se presentaron 198 reportes de pacientes con efectos adversos por el uso de Etanercept, entre los cuales se destacan 1) alteraciones de piel y anexos, 2) alteraciones generalizadas, 3) alteraciones del sistema gastrointestinal y 4) alteraciones del sistema nervioso central; podemos decir que comparándolo con nuestro trabajo hay un grado de similitud con respecto a la frecuencia de efectos adversos presentados en los pacientes, pese a la diferencia muestral se puede notar un predominio de efectos adversos tras el uso del Etanercept.

Por otra parte en otras literaturas encontramos que aproximadamente del 20% al 70% de pacientes que fueron tratados con Metotrexate manifestaron efectos adversos de tipo gastrointestinal durante el primer año de tratamiento, encontrándose en una frecuencia del 27,1% (15), similar al reportado en nuestro trabajo, siendo el dolor abdominal y molestias gastrointestinales los síntomas más comunes en nuestros pacientes.

Se ha evidenciado que el rotar la vía de administración del metotrexate de oral a subcutáneo reduce la frecuencia de síntomas gastrointestinales especialmente náuseas y dispepsia en estudios realizados en América Latina (15), pues en nuestro estudio no ha sido de gran relevancia esto, ya que las manifestaciones persisten en ellos, pero en menor intensidad e incluso con tratamiento sintomático obtuvieron buena respuesta.

En nuestro estudio el 15,49% de los pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas. Este valor es menor al encontrado en la literatura, que informa porcentajes del 20-35%. Esto se podría explicar a que casi la mayoría de nuestros pacientes que estaban con esta terapia, presentaron tratamiento conjunto con ácido fólico, el cual se ha evidenciado que previene el incremento de enzimas hepáticas en un 81% (15).

Analizando nuestro estudio con algunas literaturas, podemos decir que el uso de la terapia combinada genera diferentes efectos adversos en cada paciente, rescatamos que hay gran similitud con los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que los efectos que con más frecuencia encontramos fueron la elevación de las enzimas hepáticas, manifestaciones gastrointestinales, alteraciones dermatológicas o del sitio de aplicación y en menor frecuencia síntomas neurológicos. Cabe recalcar que pese a estos efectos, se pudo manejar bien a los pacientes con tratamiento sintomático, lo cual permitió que ellos continúen con el mismo y no opten por abandonarlo.

CONCLUSIÓN

Mediante la realización del trabajo, pudimos concluir que el usar Terapia Combinada de MTX + Etanercept representa una mayor probabilidad de efectos adversos a lo largo de 5 años y que estos aparecen predominantemente en los primeros 6 meses de aplicación de la misma. A su vez, que la presencia de dichos efectos adversos hace que el paciente se retire en este periodo de tiempo u opte por cambiar a otra terapia abandonando el tratamiento.

Que el grupo etario con mayor número de casos estuvo entre los 70 y 79 años de edad y que hubo predominio en el sexo femenino.

Que los tipos de efectos adversos más frecuentes relacionados a la combinación terapéutica fueron la alteración del perfil hepático seguido de las molestias gastrointestinales, que, en muchas ocasiones, provocaron que los pacientes abandonen el tratamiento combinado antes de los 6 meses.

Determinamos que la efectividad si varía en aquellos pacientes que mantienen la terapia por un periodo de tiempo mayor a 6 meses, presentando un margen más amplio de estado de remisión de la enfermedad. Y en contraste, aquellos que presentaron un tiempo de terapia menor a 6 meses no alcanzan el estado de remisión con tanta facilidad ante la probabilidad de mantener el estado de actividad moderada de la enfermedad.

En última instancia, ante la presencia de efectos adversos, hay más probabilidad de que los pacientes dejen de acudir a consulta, y abandonen su tratamiento por falta de adherencia al mismo.

Cabe recalcar algunas recomendaciones que podrían mejorar los estudios posteriores en este tipo de terapia aplicada como son:

Clasificar e identificar de una mejor manera a los pacientes con artritis reumatoide en las distintas casas de salud para poder iniciar con una terapia adecuada y que el paciente pueda responder de una mejor forma al mismo.

Realizar comparaciones de tratamiento medicamentosos combinados con otras instituciones hospitalarias a nivel nacional para tener una muestra más específica que responda completamente al nivel porcentual de efectos adversos presentados en pacientes con Artritis Reumatoide.

Utilizar escalas más objetivas y de manera presencial para evaluar de forma progresiva la evolución del paciente, y poder describir de manera más detallada la eficacia de la terapia combinada a usarse en esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Pública. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
2. González ML, Rueda J, González H, Cantor E, Martínez A. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. Julio de 2016;23(3):148-54.
3. Mejía CR, Pérez AMP, Vásquez AU, González G. Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad..
4. Otero ZAG, Mesa JLE, Jiménez CF, Medina EAR, López AB, Otero LHG. Caracterización clínico– epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide Clinical and Epidemiological Characterization of Patients with Rheumatoid Arthritis. 2015;11.
5. 1. Castillo Rodriguez J. Características clínico-terapéuticas de la Cohorte de Artritis Reumatoide del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de 2016: seguimiento a 3 años. [Medico]. Universidad Catolica Santiago Guayaquil; 2019.
6. Criterios de diagnóstico para AR: http://medbox.iiab.me/modules/es-dr_min_salud/Medicina%20Interna/11_ARTRITIS%20REUMATOIDE.pdf
7. Fernández-Avila DG, Accini M, Tobón M, Moreno S, Rodríguez V, Gutiérrez JM. Validación y calibración al español del cuestionario CQR (Compliance Questionnaire on Rheumatology) para la medición de adherencia a la terapia antirreumática en un grupo de pacientes colombianos con artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*. 1 de abril de 2019;26(2):105-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812319300362>
8. Alvarado NAI, Rodríguez LEL, Flores DIT, Hernández GAT, Terrones-Saldívar M del C. Una actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con factores de mal pronóstico. *Lux Médica*. 20 de mayo de 2019;14(41):31-42. Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/2011/1854>
9. England B, Mikuls T. Epidemiología, factores de riesgo y posibles causas de la artritis reumatoide- UpToDate [Internet]. [citado 20 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of->

%20rheumatoid-
%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=defau
lt&display_rank=1

10. Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide en el Adulto. (2015). GPC. México. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/195_ARTRITIS_REUMATOIDE/artritis_reumatoide_RR_CENETEC.pdf
11. Franco M, Pedretti GA, Morel Z, Villalba SC, Melgarejo P, Martínez C, et al. Frecuencia de artritis reumatoide en el Hospital Central del IPS. Análisis preliminar. Revista Paraguaya de Reumatología. 30 de diciembre de 2016;2(2):62-6. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/38/58>
12. Díaz-Rojas JA, Dávila-Ramírez FA, Quintana-López G, Aristizábal-Gutiérrez F, Brown P. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. Revista Colombiana de Reumatología. 1 de enero de 2016;23(1):11-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812315001231>
13. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. Revista Colombiana de Reumatología. 1 de abril de 2019;26(2):83-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812319300167>
14. Hidalgo CC, Sanmartí R, Ruíz-Esquide V. Comparación de pacientes con artritis reumatoide de origen Mestizo sudamericano y caucásico europeo. Revista Paraguaya de Reumatología. 29 de julio de 2015;1(1):11-9. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/8/18>
15. Gutiérrez JMS, Capelusnik D, Schneeberger EE, Citera G. Tolerancia, sobrevida y adherencia al tratamiento con Metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea. RevISTA Argentina DE Reumatología.:5. Disponible en: http://revistasar.org.ar/revistas/2019/n2/3_articulo_original.pdf.
16. Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. FMC – Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 1 de enero de 2020;27(1):22-7.
17. Barral Mena E, García Cárdbaba LM, Canet Tarrés A, Enríquez Merayo E, Cruz Utrilla A, de Inocencio Arocena J. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados. Anales de Pediatría. 1 de marzo de 2020;92(3):124-31.

18. Quintanilla JI, Candel GR. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica.:8.Disponible en:<http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n3/especial1.pdf>
19. Pedraza IPP, Medina AM. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS Y PROBLEMAS RELACIONADOS AL MEDICAMENTO ETANERCEPT REPORTADOS EN BOGOTA D.C. DEL 2008 AL 2017. :147.
20. Ruiz Jimenez M del M. Estudio Comparativo de los Fármacos Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) en el Tratamiento de Patologías Reumatoides de Origen Inflamatorio en Pacientes Mayores y Menores de 65 Años. Universidad de Murcia; 2019. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/74002/1/Tesis%20Mar%c3%ada%20del%20Mar%20Ruiz%20Jim%c3%a9nez.pdf>
21. Fica A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . Revista chilena de infectología. Abril de 2014;31(2):181-95.
22. Vasquez CAP, Alonso LCL. REVISIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE ETANERCEPT EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE. 2019;49. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/3550/1/PERFIL%20DE%20SEGURIDAD%20DE%20ETANERCEPT%20FINAL%20PDF.pdf>
23. Favalli EG, Becciolini A, Biggioggero M, Bertoldi I, Crotti C, Raimondo MG, et al. The role of concomitant methotrexate dosage and maintenance over time in the therapy of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab or etanercept: retrospective analysis of a local registry. Drug Des Devel Ther. 24 de mayo de 2018;12:1421-9.
24. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 1 de noviembre de 2015;8(6):342-50.
25. Rojas E, Villalba SC. Artritis Reumatoide y embarazo. Actualización. Revista Paraguaya de Reumatología. 24 de junio de 2020;6(1):36-47.
26. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario [Internet]. [citado 10 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-X1699258X18628548>
27. Armas Rodríguez WE, Alarcón Medina GA, Ocampo Dávila FD, Arteaga CM, Arteaga Paredes PA, Armas Rodríguez WE, et al. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. diciembre de 2019 [citado 10 de Julio de 2020];21(3). Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962019000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

ANEXOS

Tabla 1. Análisis de Variables de Edad en pacientes con AR

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	30-39	1	1,4
	40-49	11	15,5
	50-59	14	19,7
	60-69	20	28,2
	70-79	21	29,6
	80-89	4	5,6
	Total	71	100,0

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Grupos de Edad	71	30	84	53,38	12,508
N válido (por lista)	71				

Tabla 2. Análisis de Variables de Sexo en pacientes con AR

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	FEMENINO	60	84,5
	MASCULINO	11	15,5
Total		71	100,0

Tabla 3. Análisis de Variables Presencia de Efectos Adversos

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	33	46,5
	SI	38	53,5
	Total	71	100,0

Estadísticos descriptivos			
	Media	Desv. Desviación	N
SEGUIMIENTO	1,32	,471	71
PRESENTO EFECTOS ADVERSOS	1,46	,502	71

Tabla 4. Análisis de Variables Tipos de Efectos Colaterales

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	ALTERACION DE ACIDOS GRASOS	2	2,8
	ALTERACION DE PRESION ARTERIAL	1	1,4
	ALTERACIONES DERMATOLOGICAS	2	2,8
	ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	6	8,5
	ALTERACIONES HEMATOLOGICAS	8	11,3
	CEFALEA	2	2,8
	ELEVACION DE ENZIMAS HEPÁTICAS	11	15,5
	HIPERURICEMIA	1	1,4
	NO PRESENTO	33	46,5
	OSTEOPOROSIS SECUNDARIA	1	1,4
	SINTOMAS NEUROLOGICOS	1	1,4
	XEROSIS	3	4,2
	Total	71	100,0

Tabla 5. Análisis de Variables Estado Actual de la Enfermedad Post-Terapia

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	En Remisión	49	69,0
	Actividad Baja	2	2,8
	Actividad Moderada	16	22,5
	Actividad Alta	4	5,6
	Total	71	100,0

Tabla 6. Análisis de Variables Seguimiento Terapéutico vs Estado Actual de la Enfermedad

Tabla de Seguimiento acorde con Score de Actividad de la Enfermedad

Recuento

		DAS 28				Total
		En Remisión	Actividad Baja	Actividad Moderada	Actividad Alta	
SEGUIMIENTO	MAYOR A 6 MESES	39	1	5	3	48
	MENOR A 6 MESES	10	1	11	1	23
Total		49	2	16	4	71

Tabla 7. Cruce de Variables Estado Actual de la Enfermedad Post-Terapia en periodos de seguimiento mayor de 6 meses

Pacientes en Estado de Remisión

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Intervalo de confianza de 95 %
				Valor Inferior Superior
Chi-cuadrado Pearson	de 10,374 ^a	1	,001	
Corrección de continuidad ^b	de 8,683	1	,003	
Razón de verosimilitud	10,076	1	,002	
N de casos válidos	71			

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %
		Inferior Superior
Razón de ventajas para Presento Remisión (Si / No)	5,633	1,879 16,885
Para cohorte Mantuvo Terapia Mas de 6 Meses = Si	1,946	1,155 3,279
Para cohorte Mantuvo Terapia Mas de 6 Meses = No	,345	,180 ,664
N de casos válidos	71	

Pacientes en Actividad Moderada

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Intervalo de confianza de 95 %
				Valor Inferior Superior
Chi-cuadrado Pearson	de 12,465 ^a	1	,000	
Corrección de continuidad ^b	de 10,415	1	,001	
Razón de verosimilitud	de 11,852	1	,001	
N de casos válidos	71			

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %
		Inferior Superior
Razón de ventajas para Presento Actividad Moderada (Si / No)	,127	,037 ,436
Para cohorte Mantuvo Terapia Mas de 6 Meses = Si	,400	,191 ,838
Para cohorte Mantuvo Terapia Mas de 6 Meses = No	3,151	1,730 5,739
N de casos válidos	71	

Tabla 8. Cruce de Variables Estado Actual de la Enfermedad Post-Terapia en periodos de seguimiento menor de 6 meses

Pacientes en Estado de Remisión

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de 10,374 ^a	1	,001
Corrección continuidad ^b	de 8,683	1	,003
Razón de verosimilitud	10,076	1	,002
N de casos válidos	71		

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Presento Remisión (Si / No)	1,178	,059	,532
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = Si	3,345	,180	,664
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = No	1,1946	1,155	3,279
N de casos válidos	71		

Pacientes en Actividad Baja

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de ,291 ^a	1	,589
Corrección continuidad ^b	de ,000	1	1,000
Razón de verosimilitud	,273	1	,601
N de casos válidos	71		

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Presento Actividad Baja (Si / No)	2,136	,128	35,758
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = Si	1,568	,376	6,541
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = No	1,734	,182	2,963
N de casos válidos	71		

Pacientes en Actividad Moderada

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de 12,465 ^a	1	,000
Corrección continuidad ^b	de 10,415	1	,001
Razón de verosimilitud	11,852	1	,001
N de casos válidos	71		

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Presento Actividad Moderada (Si / No)	7,883	2,291	27,125
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = Si	3,151	1,730	5,739
Para cohorte Mantuvo Terapia Menos de 6 Meses = No	1,400	,191	,838
N de casos válidos	71		

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **VALVERDE REYES GABRIELA ESTEFANÍA**, con C.C: **#0929244481** autora del trabajo de titulación: **Eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 - 2020**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre de 2020

f. 

VALVERDE REYES GABRIELA ESTEFANÍA

C.C: 0929244481



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **VERA SOLÍS FREDDY STEPHANO**, con C.C: #**0920193729** autor del trabajo de titulación: **Eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 - 2020**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre de 2020

f.  _____

VERA SOLÍS FREDDY STEPHANO

C.C: **0920193729**



REPOSITARIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2015 - 2020		
AUTOR(ES)	Valverde Reyes, Gabriela Estefanía Vera Solís, Freddy Stephano		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Briones Jiménez, Roberto Leonardo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre de 2020	No. PÁGINAS:	41
ÁREAS TEMÁTICAS:	Reumatología, Medicina Interna		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Enfermedades Reumáticas, Artritis Reumatoide, Etanercept, Metotrexate, Efectos adversos.		
RESUMEN:	<p>Antecedentes: la artritis reumatoide es una de las enfermedades autoinmunes que hoy en día la padecen la mayoría de las personas, sobre todo de sexo femenino que pasan los 50 años de edad, se desconoce su etiología, aunque esta se puede generar por una serie de factores tanto genéticos como ambientales, con respecto a su manejo, se trata de evitar su progresión instaurando un tratamiento en los estadios iniciales mediante el uso de fármacos biológicos más un FARME, procurando que sea efectivo y que genere menos efectos adversos.</p> <p>Objetivo: Demostrar la eficacia y efectos adversos tras iniciar terapia combinada de Metotrexate + Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide. Resultados: Mediante este estudio se pudo encontrar que la AR se presentó más frecuentemente en personas del sexo femenino (84,51%), la edad más representativa fue de 70-79 años (29,58%); entre el tipo más frecuente de efectos adversos encontramos: elevación de enzimas hepáticas (15,49%), alteraciones hematológicas (11,27%) y alteraciones gastrointestinales (8,45%). La efectividad del tratamiento en un periodo de 6 meses se presentó con un $\chi^2=0,04$ favoreciendo a aquellos pacientes que mantiene terapia mayor a 6 meses. Conclusión: El uso de la terapia combinada de Metotrexate + Etanercept si logra frenar el curso de la Artritis reumatoide manteniéndola controlada, aunque en los pacientes se presenten ciertos efectos adversos, pero cabe recalcar que el beneficio pesa mucho más, por lo cual se aconseja ayudar al paciente a controlar esas molestias secundarias tras su uso enviando tratamiento sintomático.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-967376981 +593-984880146	E-mail: gabuk712_@hotmail.com fvera1995gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Ayón Genkuong Andrés Mauricio Teléfono: +593-997572784 E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			