



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Comparación de eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos (FARME) (metotrexato y leflunomida) y la combinación de FARME sintético (metotrexato) y FARME biológico Anti-Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, etanercept, certolizumab).

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (REUMATOLOGÍA)

PRESENTA: IVANA LAZARTE MARAÑÓN

Médico residente del curso de especialización en Reumatología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

TUTOR:

Dr. Ramiro Hernández Vásquez
Médico Especialista en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

Ciudad de México.

Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



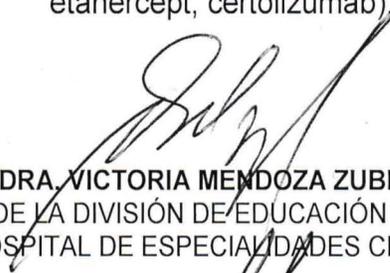
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

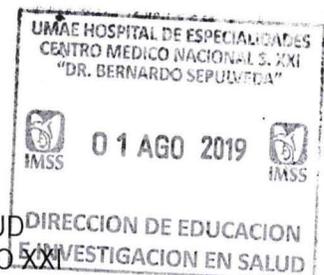
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Comparación de eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos (FARME) (metotrexato y leflunomida) y la combinación de FARME sintético (metotrexato) y FARME biológico Anti Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, etanercept, certolizumab).


DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI




DR. RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 03 de julio de 2019

Dr. JOSE RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos fármacos antiinflamatorios modificadores de enfermedad sintéticos (FARME) (metotrexato y leflunomida) y la combinación de farne sintético (metotrexato) y FARME biológico anti factor de necrosis tumoral (adalimumab, etanercept, certolizumab) que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:**

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-148

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

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Frey Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impresión

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Tabla de contenido

Resumen.....	6
Antecedentes.....	9
Justificación.....	13
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	16
Objetivo General	17
Objetivos Específicos.....	17
Hipótesis	18
Hipótesis nula.....	18
Hipótesis alterna o de investigación.....	18
Material y métodos	19
Diseño del estudio	19
Población y muestra.....	19
Tamaño de la muestra	19
Criterios de selección.	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión.....	20
Descripción General.....	21
Variables	22
Tratamiento estadístico.....	23
Aspectos éticos	23
Recursos:	24
Financiamiento	25
Factibilidad.....	¡Error! Marcador no definido.
Cronograma:	25
Análisis estadístico:	27
Resultados:.....	28
Discusión:	31
Conclusiones:.....	32
Anexos:	32
Bibliografía.....	36

Resumen

Comparación de eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos (FARME) (metotrexato y leflunomida) y la combinación de FARME sintético (metotrexato) y FARME biológico anti factor de necrosis tumoral (adalimumab, etanercept, certolizumab).

Antecedentes: La artritis reumatoide es una enfermedad degenerativa caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones periféricas. La primera línea de tratamiento implica el uso de fármacos inmunosupresores FARME, estos pueden ser sintéticos o biológicos, ambos tienen por objetivo llevar a una supresión del sistema inmunológico y con ello lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad. Entre las diferencias de ambos grupos de FARME están tolerancia, eficacia, facilidad de adherencia del paciente, efectos adversos, accesibilidad y costo del tratamiento. Tomando en cuenta estos puntos, en este estudio compararemos eficacia de dos FARME sintéticos (MTX-LEF) y un FARME biológico con un sintético (MTX-Anti TNF) ambas combinaciones han demostrado buena eficacia en el control de la enfermedad, sin embargo existen grandes diferencias entre costos y efectos adversos que deben tomarse en cuenta al elegirlos como estrategia de tratamiento.

Objetivo: Comparar la eficacia de la respuesta en pacientes con artritis reumatoide, del tratamiento combinado de MTX-LEF con MTX-Anti TNF, a los 6 meses.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo, de cohorte histórica, en el que se incluirán 28 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que son tratados en el departamento clínico de reumatología del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, el tamaño de la muestra se calculó para alcanzar el desenlace de 60% de los pacientes expuestos, para el análisis estadístico se determinó la distribución de variables con la prueba de Shapiro y Kolmogorov, la descripción con distribución normal se realizó con medias y DE y las de libre distribución con medianas y máximo

y mínimos, las variables dicotómicas se analizaron con chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. La diferencia entre grupos se realizó con U de Mann-Whitney.

Resultados: En nuestro estudio obtuvimos que el grado de actividad al momento del diagnóstico tiene significancia estadística en la respuesta al tratamiento a los tres y seis meses de seguimiento y que ambos esquemas de tratamiento (MTX-LEF y Anti TNF-MTX) presentan la misma eficacia en un periodo de 6 meses.

Recursos e infraestructura: para la realización del trabajo contamos con dos investigadores, un especialista en Reumatología, certificado por el Colegio Mexicano de Reumatología, un residente de la especialidad en formación. No fue necesario invertir en infraestructura.

Periodo de desarrollo: meses de junio a julio de 2019.

Palabras clave:

Artritis Reumatoide, FARME sintético, FARME Biológico, escala de actividad, respuesta a tratamiento, eficacia.

1. Datos del alumno	Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombres Teléfono Email Universidad Facultad o escuela Carrera N° de cuenta	Lazarte Marañón Ivana 5513787673 lvana.lazarte.m@gmail.com Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialización en Reumatología 518711816
2. Datos del asesor	Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombres Teléfono Email	Hernández Vásquez Ramiro 5512950922 ramiroson@comunidad.unam.mx
3. Datos de la tesis	Datos de la tesis
Nombre Número de páginas Año Número de registro	Comparación de eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos (FARME) (metotrexato y leflunomida) y la combinación de FARME sintético (metotrexato) y FARME biológico Anti Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, etanercept, certolizumab). 43 p. 2019 R-2019-3601-148

Antecedentes

En los últimos años el manejo de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado enormemente. Nuevos fármacos y estrategias de tratamiento han cambiado completamente el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos como el metrotexato (MTX) o la leflunomida (LEF) han sido y son terapias fundamentales en el manejo de estos pacientes. Pero, con los nuevos hallazgos en la patogenia de la enfermedad y con la aparición de las terapias biológicas las recomendaciones sobre su uso se han ido modificando.¹ No existe ninguna recomendación que indique cual debe ser el manejo inicial de los pacientes, en el documento de consenso EULAR 2016², se excluyó una recomendación que existía en el documento de 2013, en la que recomendaba que en los pacientes con AR nunca expuestos a FARME debía iniciarse el manejo con FARME sintético ya sea monoterapia o combinado.

La terapia combinada de FARME sintéticos tiene diversas combinaciones y enfoques que van desde el uso de dos o mas fármacos, para el control precoz de la enfermedad, entre ellos esta *step-up approach*, *a parallel approach or a step-down approach*³; el enfoque *step-up* va agregando FARME según respuesta, esto quiere decir que ante una mala respuesta a una monoterapia se pueden ir agregando otros con distinto mecanismo de acción, hasta lograr sinergia y el efecto deseado; *parallel*, esta estrategia consiste en la prescripción de tres fármacos simultáneamente desde el diagnóstico de la enfermedad y continuar de la misma manera si obtenemos buena respuesta; *step down*, es el inicio simultaneo de tres fármacos, si se logra adecuado control de la enfermedad ir retirándolos según respuesta; en estudios previos se obtuvo como resultado que no toda las combinaciones de FARME aumentaban eficacia, que algunas no eran superiores a monoterapia, e incrementaban riesgo de toxicidad, demostraron también que algunas combinaciones eran más eficaces que monoterapia y más eficaces que otras combinaciones para la estabilización de la enfermedad [1]. Otros autores propusieron que la terapia combinada entre MTX y biológico tipo Anti TNF tiene mejores resultados.

El metotrexato ha sido la terapia predominante para la AR por más de 20 años. Este medicamento tiene varias ventajas, incluida la confiabilidad, la efectividad, el efecto a largo plazo sostenido, el bajo costo y la alta tolerabilidad. Entre los posibles efectos adversos del metotrexato se encuentran las úlceras orales, cirrosis, hepatitis, neumonitis intersticial y citopenias. Debido a que el 80% del metotrexato se excreta a través de los riñones, las complicaciones debidas al fármaco son más prevalentes y graves en los casos de disfunción renal, por lo que se recomienda ajustarlo según función renal. Los estudios han establecido que el metotrexato podría disminuir la mortalidad, especialmente las muertes relacionadas con la enfermedad cardiovascular, en comparación con otros FARME; La eficacia del MTX se puede comparar con otros FARME convencionales, pero parece ser menos eficaz que los agentes biológicos más nuevos ⁴. Sin embargo, teniendo en cuenta los aspectos ventajosos de su toxicidad aceptable, su alta eficacia y su bajo costo, parece ser la terapia de primera elección para el futuro cercano.

La leflunomida es otro fármaco que pertenece al grupo de los FARME tiene un mecanismo de acción distinto al MTX; no es excretado por los riñones por lo que su dosis no necesita ser ajustado en enfermedad renal, sin embargo, la hepatotoxicidad es el efecto adverso más grave. En 2 a 4% de los pacientes, las enzimas hepáticas están elevadas, otros efectos adversos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, pérdida de peso e hipertensión. Los ensayos clínicos informaron que la eficacia de la leflunomida es idéntica a la sulfasalazina y metotrexato ⁵. Este medicamento se prescribe comúnmente como una alternativa para pacientes que muestran tolerancia al metotrexato.

El tratamiento combinado de MTX-LEF tiene buena respuesta en cuanto a síntomas articulares, la elevación de la enzimas hepáticas (hepatitis medicamentosa) es su efecto adverso mas temido. ⁶

Los fármacos más nuevos utilizados en el tratamiento de AR son los FARME biológicos; son modificadores de la respuesta biológica, que se han estado

utilizando desde hace casi 10 años, estos medicamentos han sido diseñados para apuntar a las células, quimiocinas y vías de inflamación que causan el daño en pacientes con AR. ⁴Entre estos fármacos tenemos los anti TNF, como el Etanercept (proteína de fusión del receptor soluble del TNF- α), adalimumab (anticuerpo recombinante humano anti-TNF- α), y certolizumab (fragmento Fab pegilado derivado de un anticuerpo monoclonal humanizado). ; La elección del inhibidor de TNF- α es a menudo bajo la impresión de costo de los medicamentos, elección del paciente para autoinyección o por un médico, así como los efectos adversos. Entre los efectos adversos hay leves que van desde síntomas locales en lugar de la aplicación, otros más frecuentemente reportados por los fármacos anti TNF son las infecciones desde leves a graves, también han sido asociados con mayor tasa de tumores malignos, como los linfomas ⁷. Por otra parte, se ha asociado con una reducción en los recuentos de leucocitos, principalmente neutrófilos, y aumento de la concentración de hemoglobina ⁸, desmielinización del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca ⁴; Paradójicamente, a pesar de que disminuyen los signos y síntomas de la artritis, el bloqueo del TNF- α por periodos prolongados, puede incrementar el inicio de otros desórdenes autoinmunes como la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico. Por otra parte, esta terapia es ineficaz en el 50% de los pacientes con AR ⁹, Se ha informado que con el uso de estos fármacos en el transcurso del tiempo los pacientes desarrollan anticuerpos contra los inhibidores de TNF- α , en los pacientes con AR están presentes en 5% a 20%, la importancia clínica de estos anticuerpos aún no está claros ¹⁰. Sin embargo, estos anticuerpos se han asociado con una disminución de la eficacia y mayor prevalencia de reacciones a la perfusión ¹¹; para lo cual ha demostrado ser eficaz la combinación de inhibidores de TNF- α con MTX, es la combinación más exitosamente usada los pacientes recuperan más rápidamente su capacidad funcional y tienen una menor progresión radiológica ⁹.

Hay evidencia que indica que los pacientes que son tratados con biológicos y MTX a la vez podrían mostrar buenas respuestas para el tratamiento en comparación con los pacientes que utilizan sólo productos biológicos ¹².

El enfoque de tratamiento por objetivo es una nueva tendencia en la terapia de la AR que se realiza mediante un seguimiento estricto de la actividad de la enfermedad y ajuste según actividad, lo cual ayuda a discriminar si la estrategia del tratamiento es o no prometedor ^{2,13}. El ACR, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), han propuesto esta estrategia en sus recomendaciones, el propósito del tratamiento es remitir la actividad de la enfermedad, que se traduce en la mejora física y de la función ¹⁴; además, la remisión debida a dicha estrategia impide daño o su progresión ¹⁵, diseñando estrategias de tratamiento para la AR se espera mejoría de al menos un 50% en relación a la actividad a los 3 meses de tratamiento y el objetivo del tratamiento debe alcanzarse después del tercer mes ¹⁶. Si no se alcanzan estos objetivos, la estrategia de tratamiento debe ser modificado; Sin embargo, se tomará esta decisión basada en las circunstancias del individuo; el tratamiento no necesita ser modificado si el objetivo terapéutico está casi cumplido o es seguro. En algunas ocasiones a pesar de la efectividad de la estrategia de tratamiento y estar próximos a la meta, los médicos la modifican asumiendo que los índices de tiempo y recursos son los principales marcadores de éxito en la estrategia; es importante que la toma de decisiones sea compartida con el paciente ¹⁷.

Justificación

El tratamiento de la artritis reumatoide conlleva varios esquemas o combinación de medicamentos, aunque no está clara cuál sería el mejor orden para obtener mayor eficacia. Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones clínicas de varias organizaciones de reumatología orientan a utilizar FARME sintético como primera línea de tratamiento ya sea solo o en combinación con otros FARME sintético. El paso siguiente sería hacer combinaciones diferentes de FARME incluidos los biológicos, sin embargo, los FARME biológicos implican un mayor costo para el paciente para las instituciones de salud y a pesar de que su superioridad radica en la rapidez de acción, no se ha demostrado que estos tengan un efecto más profundo que la combinación de FARME sintéticos específicos.

Actualmente existen múltiples guías, para el manejo de pacientes con artritis reumatoide; por ser una enfermedad sistémica con gran variabilidad de manifestaciones, niveles de afectación ya sean articulares o extra articulares y grados de actividad, no existe un esquema establecido. Por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizado, tomando en cuenta diversos factores, como ser factores pronósticos, ya sean de buen o mal pronóstico, tratamiento previo, respuesta a los tratamientos previos, actividad, comorbilidades, efectos adversos, costos y acceso a los servicios de salud. En cuanto a las recomendaciones de manejo múltiples guías coinciden en la prescripción de un tratamiento que pueda evitar, remitir o mantener al mínimo posible la actividad del proceso inflamatorio; y de esta forma evitar daño articular. El concepto de actividad de la enfermedad es un enfoque común y práctico que caracteriza el proceso subyacente que implica la progresión de la enfermedad; mediante la utilización de índices de actividad, que permiten caracterizar el estado del paciente, facilitar su seguimiento y evaluar la respuesta, para facilitar las decisiones sobre la necesidad de cambio de tratamiento, pueden ayudar en la predicción del resultado y evitar la progresión de la enfermedad.

La base del tratamiento es el FARME, entre los cuales la piedra angular con aceptación universal es el metotrexato; por ser eficaz, bien tolerado, económico y

mejora las tasas de super-vivencia. Hoy en día existen múltiples estudios en los cuales demuestran su poca utilidad en monoterapia; demostrando mayor eficacia y tolerabilidad de combinaciones de FARME sintéticos, con eficacia similar a los FARME biológicos en monoterapia o en combinación.

Los FARME biológicos como los anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) son la primera línea de FARME biológicos recomendado. Demostraron eficacia en pacientes con actividad moderada a intensa, que han tenido mala respuesta a FARMES sintéticos. Es importante tener en cuenta el elevado costo y poco acceso a estos fármacos, así como los efectos adversos descritos como el mayor riesgo de infecciones, que van de leves a graves, y el riesgo de reactivación de tuberculosis latente en zonas endémicas. La evidencia indica que los pacientes que usan anti-TNF deben ser vigilados en forma estrecha ante el riesgo de infecciones; lo que aumenta los costos y limita el acceso a este tratamiento.

En cuanto a la politerapia de FARME existen variedad de combinaciones posibles con dos, tres o cuatro fármacos; algunas de ellas ya estudiadas. En este estudio escogemos la combinación de metotrexato y leflunomida, ya que existe ensayos clínicos que respaldan la eficacia, buena respuesta y adecuada tolerancia de esta combinación en pacientes que no responde a combinaciones tradicionales, que con adecuada monitorización los efectos adversos a nivel hepático conocidos, pueden ser oportunamente reconocidos y manejados. La mayoría de los estudios han demostrado que la eficacia máxima puede tardar hasta 6 meses en lograrse pero que, en la mayoría de los casos, la respuesta a los 3 meses predice el éxito final. Comparamos la respuesta al uso de la combinación MTX-LEF contra el uso de anti TNF en monoterapia a los 6 meses de tratamiento.

Planteamiento del problema

Hay situaciones, en las cuales no se puede iniciar un FARME biológico debido ya sea en capacidad de pagar el medicamento o por contraindicaciones implícitas para algunos pacientes, es por ello, que sería útil comparar el efecto terapéutico de un esquema de tratamiento para AR basado en dos FARME sintéticos específicos con vías diferentes de inhibición de la respuesta inflamatoria, con un esquema de combinación de FARME sintético y biológico.

Pregunta de investigación

La reumatología en los últimos años ha presentado múltiples avances en investigación, con el descubrimiento de nuevos fármacos y modificación en las pautas de tratamiento. Lo que implica altos costos en las nuevas terapéuticas y acceso limitado a las mismas.

Sin embargo en las estrategias actuales, no se excluye el uso de los primeros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, también existen avances en cuanto al uso combinado en politerapia de estos; por lo que es muy importante el criterio médico en la toma de decisiones terapéuticas, considerando las características individuales del paciente que van desde variables sociodemográficas, efectos adversos, riesgo de toxicidad, y costos indirectos o directos ya sea en la atención institucional o privada de los pacientes. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿En pacientes con artritis reumatoide, cuál es la diferencia en la eficacia del tratamiento combinado metotrexato – leflunomida (MTX-LEF) y MTX-anti TNF (Etanercept, adalimumab y certolizumab) a los 6 meses de tratamiento?

Objetivo General

Comparar la eficacia de la respuesta en pacientes con artritis reumatoide, del tratamiento combinado de MTX-LEF con MTX-Anti TNF, a los 6 meses.

Objetivos Especificos

1. Medir la magnitud de respuesta, de cada tratamiento individual a los tres meses y a los 6 meses de recibirla.
2. Comparar la respuesta, entre el tratamiento combinado MTX-LEF y MTX-Anti TNF a los tres meses y a los seis meses.
3. Comparar costos, entre el grupo MTX-LEF y MTX-Anti TNF a los seis meses de tratamiento.
4. Comparar incidencia de efectos adversos, entre el grupo MTX-LEF y MTX-Anti TNF a los seis meses de tratamiento.

Hipótesis

Hipótesis nula

No hay diferencia en la respuesta terapéutica a los 6 meses de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia combinada MTX-Anti TNF comparado con quienes reciben MTX-LEF.

Hipótesis alterna o de investigación

No hay diferencia en la respuesta terapéutica a los 6 meses de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide reciben terapia combinada MTX-Anti TNF comparado con quienes reciben terapia MTX-LEF

Material y métodos

Diseño del estudio

Para resolver las preguntas de investigación, se diseñó un estudio de las siguientes características:

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la dirección: Retrolectivo.

Por el diseño: Cohorte histórica.

Población y muestra.

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que son tratados en el departamento clínico de reumatología del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

Tamaño de la muestra

Se incluirán al menos 28 pacientes de acuerdo con el cálculo de alcanzar el desenlace de 60% de las pacientes expuestos.

Tamaño muestra: transversal, de cohorte, y ensayo clínico				
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95			
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80			
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1			
Porcentaje de No Expuestos positivos	5			
Porcentaje de Expuestos positivos	60			
Odds Ratio:	29			
Razón de riesgo/prevalencia	12			
Diferencia riesgo/prevalencia	55			

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC	

Tamaño de la muestra - Expuestos	12	11	14	

Tamaño de la muestra- No expuestos	12	11	14	
Tamaño total de la muestra	24	22	28	

Criterios de selección.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación de la ACR y/o ACR/EULAR.
2. Pacientes que hayan recibido o reciban tratamiento combinado con Metotrexato y leflunomida o Metotrexato e inhibidor de factor de necrosis tumoral.
3. Pacientes con al menos tres evaluaciones clínicas de la actividad de la enfermedad a partir del inicio del tratamiento con combinación de FARME sintético Metotrexato y leflunomida o Metotrexato e inhibidor de factor de necrosis tumoral.
4. Contaran con determinación de escala de actividad SDAI a los 3 y 6 meses.
5. Contar por lo menos con una determinación de Factor Reumatoide (FR) o anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), antes del inicio del tratamiento con FARME sintético Metotrexato y leflunomida o Metotrexato e inhibidor de factor de necrosis tumoral.
6. Estado funcional inicial.
7. Que tenga la información completa y disponible en el expediente electrónico o físico.
8. Que acepten participar en el estudio y hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes en tratamiento con Metotrexato e inhibidor de factor de necrosis tumoral que previamente hayan recibido terapia combinada MTX-LEF.

2. Pacientes con tratamiento con Metotrexato y leflunomida que hayan recibido anteriormente tratamiento con Metotrexato e inhibidor de factor de necrosis tumoral.
3. Presencia de algún proceso infeccioso.
4. Comorbilidades: insuficiencia renal crónica.
5. Embarazo.

Descripción General

Corroboraremos que se hayan cumplido los criterios de clasificación en el expediente clínico y que hayan recibido los medicamentos del estudio durante un tiempo mínimo de seis meses, del expediente clínico obtendremos información sociodemográfica, clínica, de laboratorio y reportes de eventos adversos.

Verificaremos que se hayan suministrado los medicamentos de forma adecuada por lo menos durante los primeros seis meses de iniciado el esquema terapéutico.

Se recolectará la información, el instrumento de trabajo diseñado por nosotros en una hoja de cálculo.

Los pacientes que acudan a su cita de atención habitual en la consulta externa de reumatología, serán seleccionados al azar según criterios de inclusión. Entre los cuales se determinará como el momento “cero”, el momento de inicio de la terapia combinada MTX-LEF o el inicio de MTX -anti TNF. Es necesario contar con citas de control a los tres meses y a los seis meses después del momento cero del estudio. En los cuales se valorará la respuesta al tratamiento por la determinación de la escala SDAI (Simplified Disease Activity Index), en la cual en cada consulta se le pide a cada individuo se autoevalúe por valoración global de la enfermedad, escala visual análoga (EVA) para evaluar la intensidad del dolor, se realiza el conteo articular, y la valoración global de la enfermedad. Valorando delta SDAI en cada consulta de seguimiento, tomaremos en cuenta si existieron modificaciones de tratamiento en cada cita de control y valorar las variaciones de SDAI que se consideraron para esas modificaciones o presencia de efectos adversos. También se valorará estado funcional al momento cero y a los 6 meses.

Variables

Edad: cuantitativa discreta, edad de acuerdo al CURP registrado en el sistema del Instituto Mexicano del seguro social. Medido en años.

Sexo: cualitativa dicotómico, de acuerdo con el registro en el expediente clínico de links, valor: hombre mujer

Artritis reumatoide: Realizado con la impresión clínica de un médico especialista reumatólogo y que haya cumplido con los criterios de clasificación de ACR y/o ACR/EULAR

Tiempo de diagnóstico: Cuantitativa discreta. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico realizado por un médico especialista en reumatología y el inicio de los esquemas de tratamiento establecido hasta el inicio de la terapia combinada MTX-LEF o MTX -Anti TNF.

Factor reumatoide: Cuantitativa continua. Resultado de la prueba realizada de manera estandarizada por el laboratorio clínico del HE CMN SXXI. Valor en unidades internacionales.

Anticuerpos contra péptido citrulinado: Cuantitativa continua. Resultado de la prueba realizada de manera estandarizada por el laboratorio clínico del HE CMN SXXI. Valor en unidades internacionales.

Actividad clínica de la enfermedad: cuantitativa continua. Estado de actividad de la enfermedad medida con el índice simplificado de la artritis reumatoide. Valor de medida: unidades y decimales

Baja actividad: Nominal dicotómica. Actividad de la enfermedad medida con SDAI con valores entre 3.4 y 11 unidades.

Remisión de la enfermedad: Nominal dicotómica. Actividad de la enfermedad con SDAI con valores menores de 3.3.

Respuesta clínica: Nominal ordinal. Disminución de la actividad de la enfermedad entre el tiempo 0 y los 6 meses de acuerdo con la actividad de la enfermedad medida por SDAI. Respuesta adecuada disminución de la enfermedad de 10 puntos o remisión de la enfermedad a los 6 meses. Respuesta inadecuada: Disminución de menos de 10 puntos en el SDAI o no alcanzar remisión de la enfermedad.

Evento adverso no grave:

Evento adverso grave: nominal dicotómica: suspensión temporal del esquema terapéutico por: elevación de enzimas hepáticas 3 veces lo normal, infección que requiera antibiótico por cualquier vía de administración excepto intravenosa, requerimiento de medicamento para controlar manifestaciones clínicas provocadas por los medicamentos Si o no.

Evento adverso grave: nominal dicotómica. suspensión definitiva de cualesquiera de los esquemas de tratamiento debido a infección grave que requiera antibiótico intravenoso o muerte. Si o no.

Tratamiento estadístico

Se determinará el tipo de distribución de variables con la prueba de Shapiro y Kolmogorov.

La descripción de variables con distribución normal se hará con medias y DE y las de libre distribución con medianas y máximo y mínimos.

Las variables dicotómicas (eventos adversos graves y no graves, proporción de pacientes con remisión) se analizarán con X cuadrada y prueba exacta de Fisher.

La diferencia entre grupos de la actividad de la enfermedad y la respuesta clínica se realizará con U de Mann-Whitney.

Aspectos éticos

Los procedimientos propuestos en este proyecto de investigación están de acuerdo con las normas éticas. En congruencia con la Declaración de Helsinki, se solicitará el consentimiento informado por escrito. De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el estudio es un “estudio sin riesgo”. Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados: Riesgo de la investigación: De acuerdo a lo que se estableció en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera un estudio sin riesgo. Posibles beneficios: El estudio no proporcionará ningún beneficio directo al participante. Posibles riesgos: Al evaluar únicamente los síntomas y limitaciones de los pacientes sin intervención terapéutica se considera un estudio sin riesgo. Balance riesgo-beneficio: Se

considera un balance riesgo-beneficio favorable, ya que los cuestionarios no tocan temas sensibles para la persona. Y los resultados podrán del estudio podrán demostrar si el cuestionario PAS-II es un índice útil para detectar los cambios del nivel de actividad en las personas con artritis reumatoide. Confidencialidad: Se garantiza mediante el principio del secreto profesional para proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que le ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente. Este proyecto se apega a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, la cual en su artículo 8 cita que todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, el cual consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de privacidad (consentimiento bajo información) no manifieste su oposición. Todos los cuestionarios serán anónimos, en ningún 28 cuestionario se incluirá algún dato que proporcione la identidad del sujeto; a cada uno de los sujetos participantes se les proporcionara un folio, mediante el cual se identificará que los cuestionarios sean del mismo sujeto para su análisis; por lo cual cumple el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo). Consentimiento informado: Es indispensable para su inclusión al estudio la obtención del consentimiento informado por escrito. Para evitar la influencia indebida, la persona que solicite el consentimiento informado no podrá ser su médico tratante. Selección de los participantes: Mediante el muestreo de casos consecutivos se respeta el principio de justicia en la selección de participantes, Población vulnerable: El estudio no contempla la inclusión de población vulnerable. En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02- 04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

Recursos:

Humanos

Investigadores:

Dr. Ramiro Hernández Vásquez , Médico Especialista en Reumatología

Dra. Ivana Lazarte Marañon, Residente de la especialidad de Reumatología.

Materiales:

Computador para recolectar los datos.

Paquete estadístico

Financiamiento

Para la realización del proyecto de investigación no es necesario inversión en infraestructura, capacitación del personal, ni pago de patentes.

Factibilidad

Se considera que el estudio es factible de desarrollar en el tiempo estipulado, contemplando tanto los recursos y financiamiento como la relacionada con el número de sujetos disponibles para el estudio.

Cronograma:

		2019				
Actividades		Ago- sep	Nov- Dic	Ene- Feb	Mar- Abr	Jun- Jul
Delimitación del tema a estudiar	P					
	R	X	x			
	P				X	X

Revisión y selección de bibliografía	R	X	X	X	x	
Redacción de protocolo	P	X				
	R		X	X	x	
Evaluación del Protocolo	P					x
	R					
Recopilación de la muestra	P					x
	R					
Recolección de resultados	P					X
	R					
Análisis de resultados	P					x
	R					
Elaboración de informe final de investigación	P					X
	R					
Entrega de informe final de protocolo	P					X
	R					

Abreviaturas:

P: Planeado

R: Realizado

Análisis estadístico:

Solicitamos la lista de pacientes subsecuentes de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Artritis Reumatoide, Artritis Psoriasica, Artritis Indiferenciada, Osteoartritis Erosiva, Artritis Idiopática Juvenil y artritis por otras causas, que se les entrego receta por metotrexato, leflunomida en todas sus presentaciones y Anti TNF en los últimos seis meses; se realizó la relación entre los pacientes con diagnóstico establecido según criterios ACR y/o ACR/EULAR de AR que se encontraban recibiendo terapia combinada MTX-LEF y Anti TNF (adalimumab, etanercept, certolizumab)-MTX, obtuvimos 78 pacientes en el primer grupo, de los cuales se excluyeron pacientes en tratamiento con terapia combinada con doble FARME sintético y FARME biológico, en el segundo grupo se recolectaron 80 pacientes de los cuales se excluyeron pacientes que recibieron Anti TNF infliximab, y terapia combinada (MTX-LEF) con base al cálculo de muestra previamente realizado se analizaron 28 expedientes, 14 correspondían al grupo de doble FARME sintético y 14 al grupo de FARME biológico-MTX.

Se determinó el tipo de distribución de variables con la prueba de Shapiro Wilk y Kolmogorov.

La descripción de variables con distribución normal se hizo con medias y DE y las de libre distribución con medianas y máximo y mínimos.

Las variables dicotómicas (proporción de pacientes con remisión) se analizaron con X cuadrada y prueba exacta de Fisher.

La diferencia entre grupos de la actividad de la enfermedad y la respuesta clínica se realizó con U de Mann Whitney.

Resultados:

Se analizaron 28 expedientes médicos, con las variables establecidas, de las cuales edad de diagnóstico, tiempo de diagnóstico, SDAI a los 3 y 6 meses son de libre distribución o anormales obtenidas por prueba de normalidad (Shapiro-wilk) por lo que se usaron pruebas no paramétricas para su análisis; el resto de las variables tienen distribución normal. Las características generales de la población se presenta en la tabla 1.

Tabla 1.- características basales de la población estudiada.				
Variable	Todos n:28	MTX-LEF n:14	Anti TNF-MTX n:14	Valor de p
Edad Min-max (media)	30-76 (50.2)	38-76 (54.5)	30-61 (46.5)	
Genero				P: 0.702
Hombre	4 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	
Mujer	24 (85.7%)	12 (85.7%)	12 (85.7%)	
Tiempo de diagnóstico Min-max (mediana)	2-31 (15.93)	2-31 (15.93)	2-25 (17.5)	
Edad de diagnóstico Min-max (mediana)	17-74 (35.75)	28-74 (40.86)	17-40 (29.71)	
FR				
Negativo	4 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	P: 1

Positivo bajo	6 (21.4%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)	
Positivo alto	18 (64.3%)	9 (64.3%)	10 (71.4%)	
Anti CCP				
Negativo	13 (46.4%)	7 (50.0%)	6 (42.9%)	
Positivo	7 (25%)	4 (28.6%)	3 (21.4%)	
Perdidos	8 (28.6%)	3 (21.4%)	5 (35.7%)	
SDAI Dx				
Baja actividad	1 (3.6%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	P: 0.006
Moderada	17 (60.7%)	12 (85.7%)	5 (35.7%)	
Alta	10 (35.7%)	1 (7.1%)	9 (64.3%)	
SDAI 0				
Baja actividad	5 (17.9%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	P: 0.842
Moderada	16 (57.1%)	8 (57.1%)	8 (57.1%)	
Alta	7 (25%)	4 (28.6%)	3 (21.4%)	
SDAI 3				
Remisión	5 (17.9%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)	P: 0.416
Baja actividad	14 (50.0%)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	
Moderada	8 (28.6%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	
Alta	1 (3.6%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	
SDAI 6				
Remisión	11 (39.3%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)	P: 0.295
Baja actividad	11 (39.3%)	4 (28.6%)	7 (50.0%)	
Moderada	5 (17.9%)	4 (28.6%)	1 (7.1%)	
Alta	1 (3.6%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	

De los 28 casos las variables demograficas presentan la siguiente distribución:
85.7% corresponden a mujeres y 14.3% hombres¹, una media de edad de 50.2

¹ Gráfico de barras 1 y 2 distribución de sexo según grupo de tratamiento.

años con una edad máxima de 76 años y mínima de 30 años; la mediana de tiempo de diagnóstico expresado en años fue de 15.93 años y mediana de edad de diagnóstico fue de 35.75 años.

Entre las variables definidos por niveles reportados por laboratorio como factor reumatoide (FR)² y anti CCP fueron divididas según resultados entre negativo, positivo bajo hasta 3 veces el limite superior normal, y positivo alto mayor a 3 veces el limite superior normal para FR, y positivo y negativo para anti CCP; obteniendo una distribución de 14.3% negativo, 21.4% positivo bajo y 64.3% positivo alto con una p:1 para el FR y 46.4% negativo, 25% positivo y 28.6% perdidos para anti CCP.

Las variables relacionadas con actividad de la enfermedad fueron definidas según valor de SDAI como remisión ≤ 3.3 , baja actividad ≤ 11 , moderada ≤ 26 y alta actividad > 26 . De las cuales el grado de actividad al momento del diagnostico³ presento significancia estadística con una p: 0.006, en el grupo de MTX-LEF 7.1% de los pacientes tenia actividad baja, 85.7% actividad moderada y 7.1% actividad alta, en grupo de Anti TNF-MTX 0.0% baja actividad, 35.7% actividad moderada y 64.3% alta actividad.

En relación con la actividad inicial (SDAI 0)⁴, a los 3 meses (SDAI 3), y 6 meses (SDAI 6), no presento significancia estadística en ambos grupos, con $p > 0.05$ en los tres momentos de medición de actividad.

Realizamos la prueba de U de Mann Whitney para valorar la diferencia de respuesta de SDAI a los 3 y 6 meses en los cuales obtenemos un nivel de significancia > 0.05 por lo que probamos que la hipótesis nula es igual en los periodos de respuesta estudiados, no hay diferencia de chi cuadrada al momento

² Gráfico de barras 3 y 4 distribución de psientes según FR

³ Gráfico de barras 5 y 6 grado de actividad al diagnostico según tratamiento.

⁴ Gráfico de barras 7 y 8 grado de actividad inicial según tratamiento.

inicial, ni en los periodos establecidos, concluimos que no hay diferencias significativas a los tres y seis meses entre ambos grupos de tratamiento.

Discusión:

En este estudio realizamos el enfoque treat to target en el cual tenemos como objetivo la remisión⁵ o baja actividad de la enfermedad con dos esquemas de tratamiento (MTX-LEF y Anti TNF-MTX) validos y recomendados por distintas guias^{1,2}. En nuestro estudio obtuvimos que el grado de actividad al momento del diagnostico presenta significancia estadística en la respuesta al tratamiento en los tiempos establecidos. Lo que podemos relacionar con la literatura actual ya que recientemente se han realizado avances en la comprensión de los factores de riesgo y los mecanismos involucrados en el desarrollo inicial de la enfermedad, definiendo como AR preclínica¹⁸ al período de autoinmunidad que precede a los signos y síntomas articulares iniciales, en muchos pacientes, las artralgias anuncian el final de la enfermedad preclínica y, con frecuencia, preceden el inicio de la sinovitis detectada mediante la exploración física, por lo que el mayor numero de articulaciones inflamadas es un factor predictivo de progresión en la enfermedad, junto con seropositividad para marcadores inmunológicos tipo FR y anti CCP. En cuanto a la elección de tratamiento no hay una recomendación establecida la que indique superioridad de un tratamiento en relación a otro, esta elección debe ser individualizada según el paciente y experiencia profesional. Por lo tanto, los facultativos tendrán que continuar practicando tanto el arte como la ciencia de la medicina al seleccionar el objetivo más adecuado para cada paciente, en nuestro estudio obtuvimos como resultado que ambos esquemas de tratamiento (MTX-LEF y Anti TNF-MTX) presentan la misma eficacia en un periodo de 6 meses.

Entre las debilidades de nuestro estudio tenemos el numero de muestra pequeño, presencia de sesgo en las evaluaciones debido al diseño de cohorte histórico,

⁵ Definición basada en índices Simplified Disease Activity Index $\leq 3,3$.

observacional retrospectivo, durante el periodo estudiado no se presentaron eventos adversos en ambos grupos.

Entre las fortalezas tenemos que al realizar el calculo de muestra se creía que la respuesta era amplia, los criterios de exclusión fueron usados de manera estricta, por lo que en el grupo de FARME biológico, no se incluyeron pacientes que en algún momento recibieron terapia con MTX-LEF.

Conclusiones:

El uso de terapia combinada a base de doble FARME sintético MTX-LEF demostró ser igualmente eficaz que la terapia combinada con FARME biológico anti TNF-MTX, en un periodo de seis meses, sin presencia de efectos adversos tomando en cuenta este resultado en la practica clínica permitiría disminuir costos en cuanto a tratamiento al disminuir el uso de fármacos biológicos. Sin embargo al tratarse de un estudio de cohorte histórica, observacional retrospectivo, las evaluaciones están sesgadas y no se realizaron asignaciones, por lo que proponemos para futuros estudios, un estudio aleatorizado, mas grande de acuerdo a calculo de muestra y seguimiento a mas largo plazo.

Anexos:

Gráfico de barras 1.

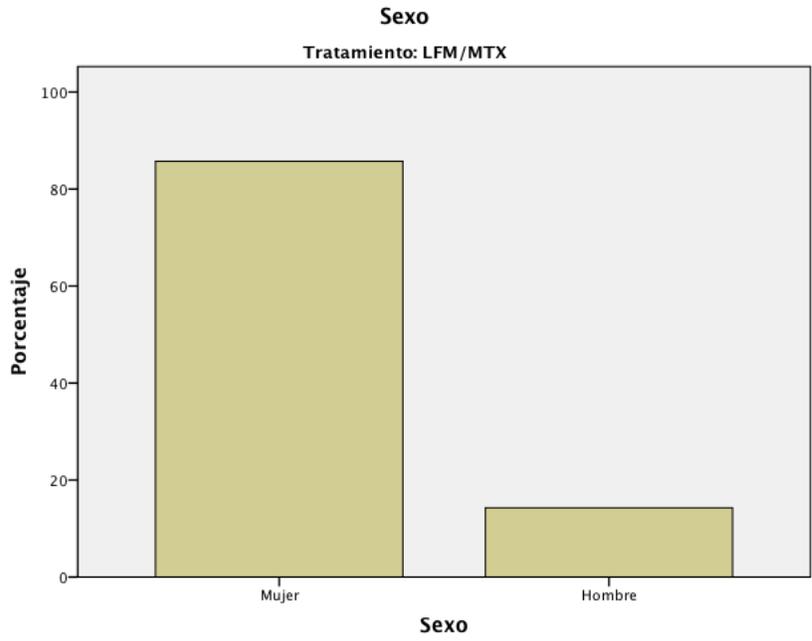


Gráfico de barras 2.

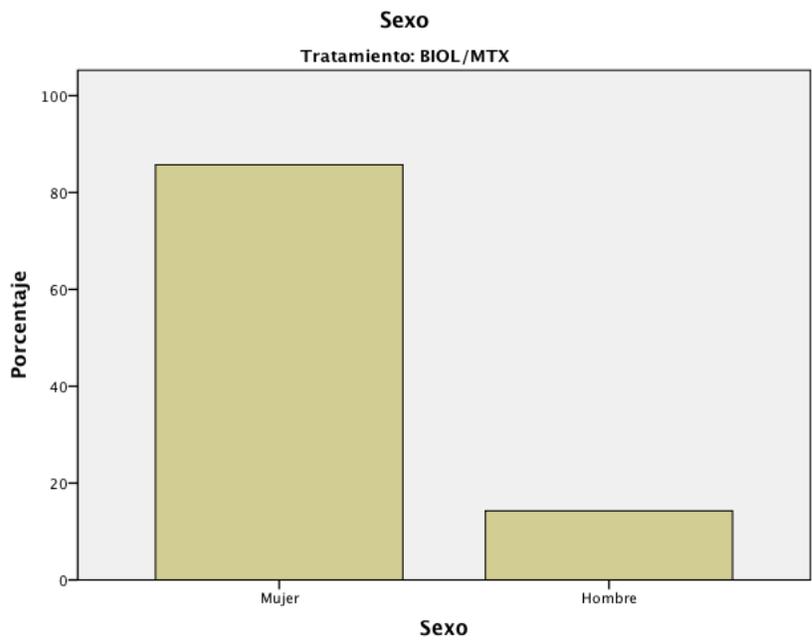


Gráfico de barras 3

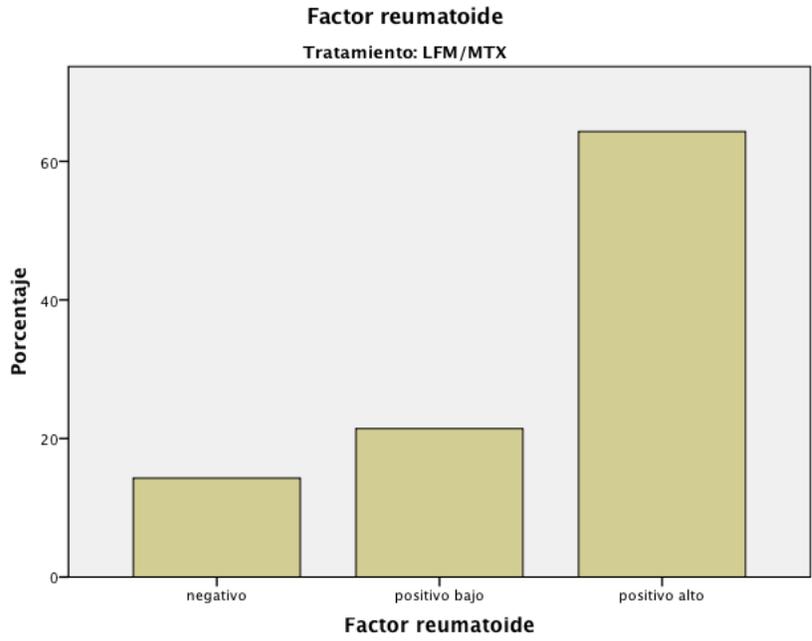


Gráfico de barras 4

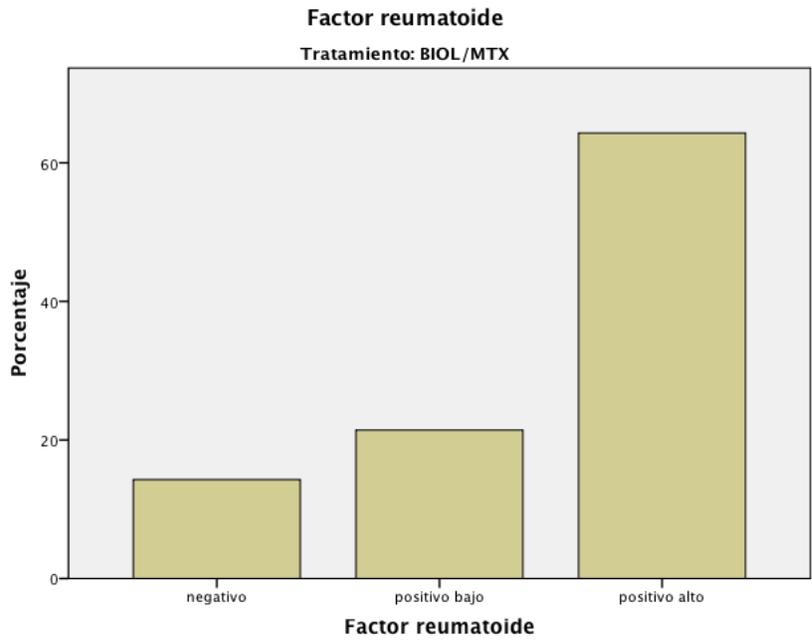


Gráfico de barras 5

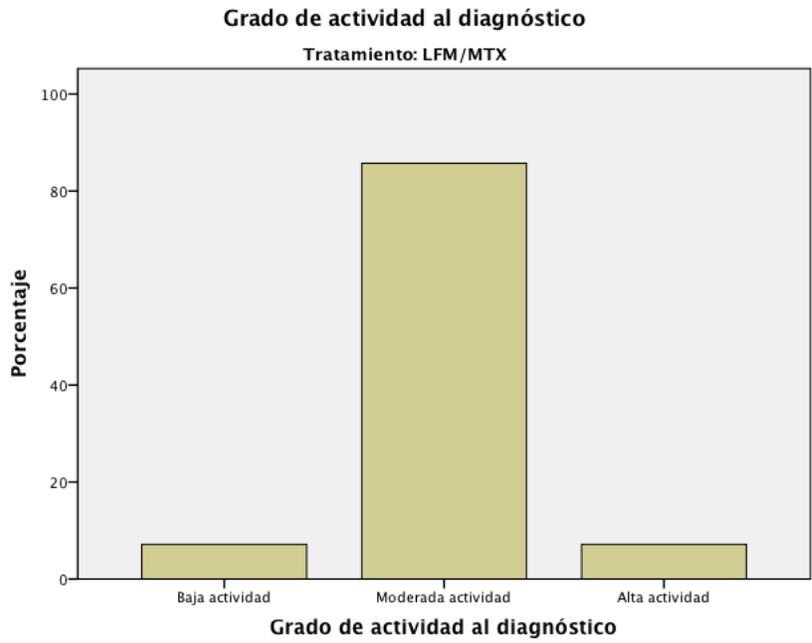


Gráfico de barras 6

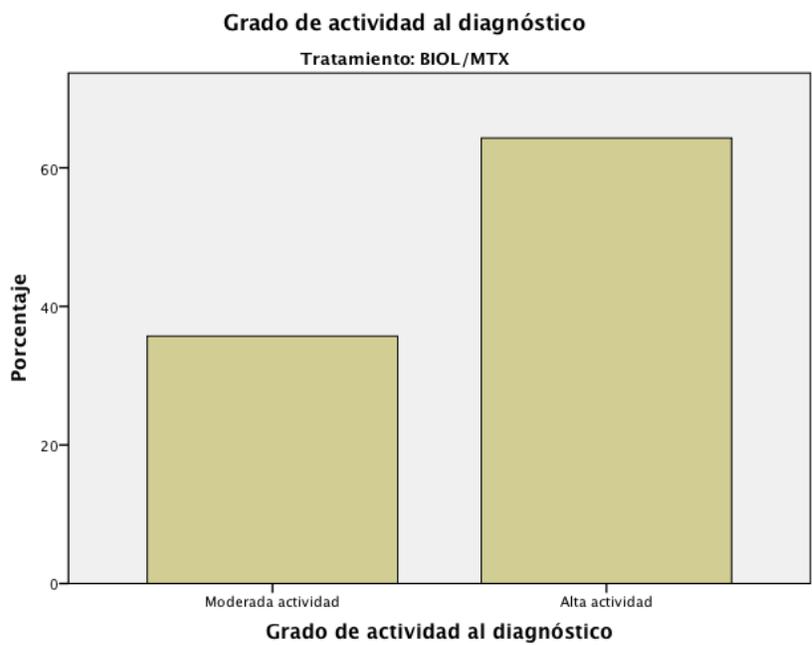


Gráfico de barras 7

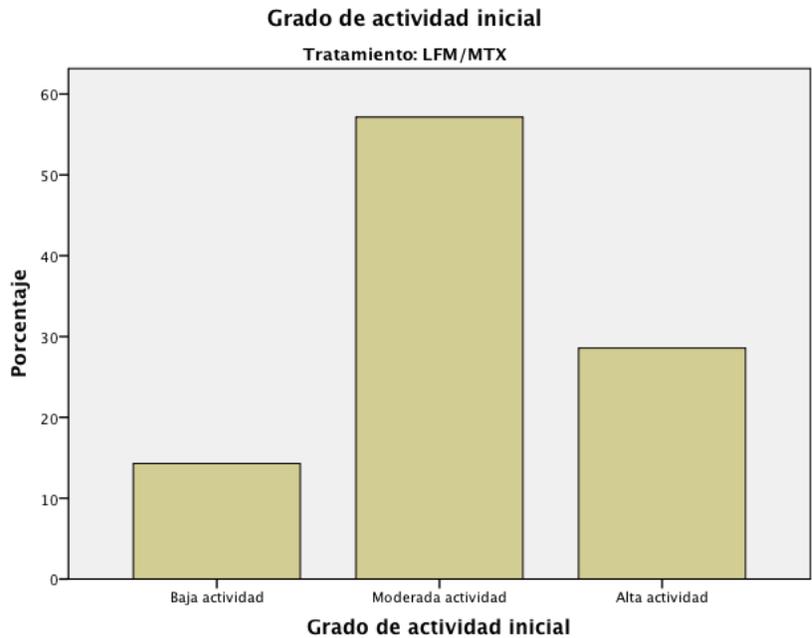
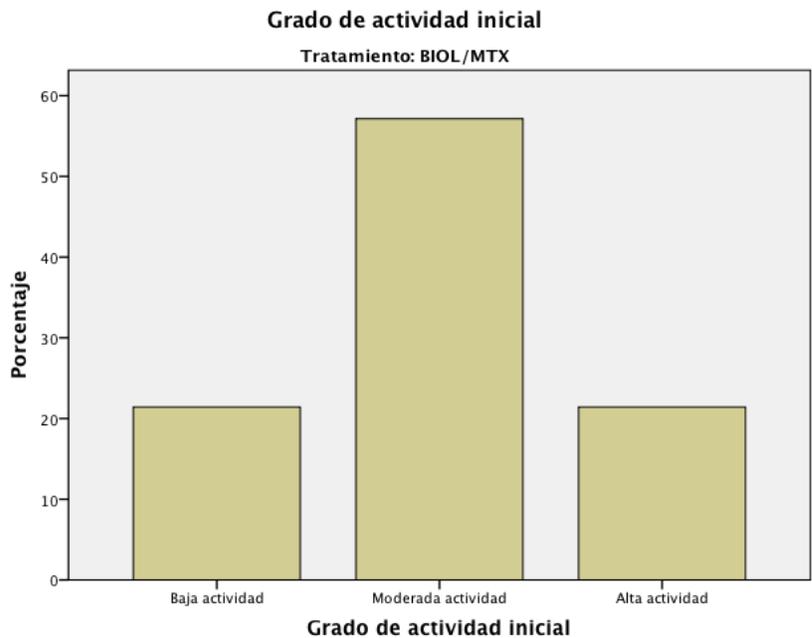


Gráfico de barras 8



Bibliografía

1. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, et al. Efficacy and Safety of Combined Therapy With Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Systematic Literature Review. *Reumatol Clin.* 2018;(xx). doi:10.1016/j.reuma.2018.07.016

2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
3. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: Methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(8):450-458. doi:10.1038/ncprheum0562
4. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018-10031. doi:10.1002/jcp.27860
5. P E, FC B, EM L, et al. - A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the. *Rheumatology*. 2000;39(September 1999):655-665.
6. Kremer JM. Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate. *Ann Intern Med*. 2013;137(9):726. doi:10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00007
7. Bongartz T, Sutton A. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA J* 2006;295(19). <http://jama.ama-assn.org/content/295/19/2275.short>.
8. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-1411. doi:10.1002/art.20217
9. Barberá A, Lorenzo N, del Carmen Domínguez M. Tratamiento actual de la artritis reumatoide. Perspectivas para el desarroll...: EBSCOhost. *Biotecnol Apl*. 2012;44(1):p137-145. 9p. <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=10&sid=5dec3e06-7f6c-43ec-8182-08f333e999b0%40sessionmgr102&hid=115&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc210ZT>

1laG9zdC1saXZI#AN=89235980&db=fua.

10. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):353-363. doi:10.1002/art.20019
11. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601-608. doi:10.1056/nejmoa020888
12. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(9):1664-1672. doi:10.1093/rheumatology/kev019
13. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
14. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1093-1101. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708
15. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2784-2792. doi:10.1002/art.22052
16. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-To-Target approach in rheumatoid arthritis: Strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479-1485. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208324
17. Durán S, Silveira LH, Limón L, et al. Article in press. 2019.
18. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. *Características Clínicas de La Artritis Reumatoide.* Tenth Edition. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2018. doi:10.1016/B978-84-9113-307-0/00070-9



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: comparacion en la eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide entre terapia combinada a base de dos farmacos antirreumaticos modificadores de enfermedad (FARME) sinteticos (Metotrexato-Leflunomida) y monoterapia a base de FARME biologico anti factor de necrosis tumoral(adalimumab, etanercept, certolizumab).

Lugar y fecha: Ciudad de México, a ____ de _____ del 2019.

Justificación y objetivo del estudio: La Artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune con multiples manifestaciones sistemicas, caracterizada por periodos de remision y actividad, que sin tratamiento progresa causando perdida de la capacidad funcional. Ahí radica la importancia del tratamiento adecuado teniendo como principal objetivo el de alcanzar y mantener la remision de la enfermedad o al menos un bajo nivel de actividad clinica, individualizandolo según el paciente, evitando efectos adversos y disminucion de los costos de tratamiento.

Procedimientos: Se tomarán datos del expediente físico y electrónico, correlacionando las escalas de actividad SDAI realizada en las consultas de seguimiento con resultados de laboratorio y manejo terapéutico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados permitirán compararar eficacia de dos tratamientos disponibles, mediante los cuales según resultados esperados podemos disminuir costos de tratamiento.

Posibles riesgos y molestias: No existe ningún riesgo para el paciente.

Confidencialidad: Los datos personales no serán públicos ya que se manejará de forma confidencial, con folios sin usar el nombre o número de seguridad social.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse al número del investigador principal al (55) 56276900 extensión 21230.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx, conise@cis.gob.mx

Declaración de Consentimiento:

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha