



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TOFACITINIB VERSUS ETANERCEPT COMO
TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN
ADULTOS ENTRE 45-55 AÑOS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES: DIANELA CAROLINA CEVALLOS DIAZ

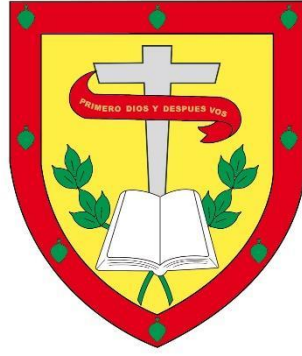
ERIKA KARINA CUENCA ALVARADO

DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TOFACITINIB VERSUS ETANERCEPT COMO
TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN
ADULTOS ENTRE 45-55 AÑOS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES: DIANELA CAROLINA CEVALLOS DIAZ

ERIKA KARINA CUENCA ALVARADO

DIRECTOR: DRA.CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Dianela Carolina Cevallos Diaz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705465243** y **Erika Karina Cuenca Alvarado** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105640734**. Declaramos ser los autores de la obra: **“Tofacitinib versus etanercept como tratamiento de artritis reumatoide en adultos entre 45-55 años”** sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **08 de Septiembre de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**DIANELA CAROLINA
CEVALLOS DIAZ**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

Dianela Carolina Cevallos Diaz

C.I. 0705465243



Firmado electrónicamente por:
**ERIKA KARINA CUENCA
ALVARADO**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

Erika Karina Cuenca Alvarado

C.I. 0105640734

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"TOFACITINIB VERSUS ETANERCEPT COMO TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN ADULTOS ENTRE 45-55 AÑOS"**

realizado por **DIANELA CAROLINA CEVALLOS DIAZ** con documento de identidad No. **0705465243**, y por **ERIKA KARINA CUENCA ALVARADO** con documento de identidad No. **0105640734** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, **08 de Septiembre de 2025**



**Cecibel Johanna
Salamea Sarmiento**



F:

**Dr. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO
DIRECTOR / TUTOR**

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía, fortaleza y cuidado a lo largo de este desafío académico, su amor, misericordia, y bendiciones han sido fundamentales en cada etapa de este proceso.

A mi madre, Jheny quien desde el inicio creyó en mí, su amor incondicional, sus sacrificios y apoyo constante han sido la fuerza impulsora detrás de cada paso en este camino académico. Gracias por ser mi roca, mi confidente y mi mayor admiradora.

A mi padre, Alfonso mi fuente de inspiración y apoyo inquebrantable, desde los primeros pasos en mi educación hasta este momento culminante, has sido mi ejemplo de perseverancia, dedicación y amor incondicional, tú paciencia y aliento constante han sido las fuerzas impulsoras detrás de cada página escrita y cada obstáculo superado en este camino académico.

A mis abuelitos, a mis tíos, quien, desde mi infancia han sido ejemplos de dedicación, trabajo arduo y sacrificio, y a pesar de la distancia siempre estuvieron presentes con una oración, o una palabra de aliento.

A mi ángel, Brianna aunque tu tiempo entre nosotros fue breve, tu impacto en nuestras vidas fue profundo y eterno. A través de tu breve paso por este mundo, enseñaste lecciones de amor incondicional, fortaleza y esperanza que nunca olvidaremos.

A las gratas personas, que conocí en el camino que se volvieron familia en un lugar que no era mi casa y lo hicieron sentir como si lo fuera, por que, sin su compañía, aliento, soporte emocional, esto no hubiera sido posible.

Con amor y cariño.

Dianela Carolina Cevallos Diaz.

Para Carlos y Ana,

Sus palabras alentadoras, consejos sabios y amorosos abrazos han sido mi refugio en los momentos de dificultad y mi alegría en los triunfos.

Esta tesis no solo representa mi esfuerzo individual, sino también el fruto de su dedicación y sacrificio como mis padres. A través de esta dedicación, deseo honrar su amor y devoción, y expresar mi total agradecimiento por su apoyo incondicional.

Con amor y admiración infinitos,

Erika Karina Cuenca Alvarado.

AGRADECIMIENTO

A Dios por otorgarme salud a mí y a mi familia, y permitir que ellos estén presentes en este logro académico. A mis padres por su esfuerzo, y sacrificio para que yo salga adelante en cada paso que daba.

A mi directora de tesis, Dra. Cecibel Salamea, por su orientación, y su constante apoyo en este camino lo cual fue fundamental para dar forma a este trabajo y alcanzar los objetivos propuestos.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Fabricio Guerrero, mi asesor metodológico, por su invaluable ayuda, en la planificación y ejecución de nuestro trabajo, su guía, consejos y experiencia fueron determinantes para la realización de este trabajo.

A mi compañera de tesis y amiga Erika Cuenca, por su contaste dedicación, apoyo en cada paso para lograr nuestro objetivo.

Dianela Carolina Cevallos Diaz.

Agradezco primero a Dios por guiarme y darme fuerzas durante todo este proceso. También quiero expresar mi profunda gratitud al Dr. Fabricio Guerrero, por su orientación experta y apoyo constante. Además, quiero agradecer a la Dra. Cecibel Salamea, por su valiosa contribución y asesoramiento en el área de reumatología. Agradezco a mi familia por su inquebrantable apoyo y comprensión durante este viaje académico. Quiero dedicar un especial agradecimiento a mi compañera de tesis, Carolina Cevallos, por su colaboración, apoyo y dedicación incansable en cada etapa de este proyecto.

Erika Karina Cuenca Alvarado.

RESUMEN

Título: Tofacitinib versus etanercept como tratamiento de artritis reumatoide en adultos entre 45-55 años.

Objetivo: la finalidad de esta investigación es determinar los efectos adversos de tofacitinib y etanercept en el tratamiento para la Artritis reumatoide en adultos de 45 a 55 años.

Metodología: se ejecutó una revisión sistemática en el cual se tomaron en cuenta ensayos clínicos, reportes de caso, dicha búsqueda se realizó en las bases de datos como PubMed, Scopus, Web of science, de los cuales 11 fueron los elegidos, el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane systematic reviews.

Resultados: fueron considerados 11 estudios de acuerdo a los criterios de elegibilidad, de los cuales determinaron que los efectos adversos más comunes son las infecciones cutáneas con el porcentaje más elevado de 28%, además que el riesgo de desarrollar cáncer fue notablemente menor en el grupo de pacientes que usaron inhibidores del TNF en comparación con aquellos que usaron como tratamiento los Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos, tanto antes como después de la administración de los medicamentos.

Discusión: en diversos estudios se determinó que, entre las alteraciones dermatológicas y subcutáneas, se mencionaron que el prurito fue el más frecuente, en infecciones e infestaciones, la nasofaringitis fue la más frecuente, seguida de cistitis y neumonía.

Conclusión: el estudio indica que los inhibidores del TNF reducen significativamente el riesgo de que los pacientes desarrollen cáncer en comparación con el tofacitinib, sin embargo, este está asociado con una mayor tasa de trombosis pulmonar. Las reacciones adversas comunes incluyen prurito, dolor en el lugar de la inyección, y varias infecciones, con algunas complicaciones graves como la sepsis.

Palabras clave: artritis reumatoide, adultos, etanercept, efectos adversos y reacción al fármaco, tofacitinib.

ABSTRACT

Title: Tofacitinib versus Etanercept as a Treatment for Rheumatoid Arthritis in 44-45 Year-Old Adults

Objective: This research aims to determine the adverse effects of tofacitinib and etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in 44-45 year-old adults.

Methodology: A systematic literature review was conducted, considering clinical trials and case reports. The search was carried out in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, and 11 studies were chosen. The risk of bias was assessed using the Cochrane Systematic Reviews tool.

Results: Eleven studies were considered according to the eligibility criteria, and they determined that the most common adverse effects were skin infections, with the highest percentage of 28%. In addition, the risk of developing cancer was notably lower in the group of patients using Tumor Necrosis Factor (TNF) inhibitors compared to those using non-biological disease-modifying antirheumatic drugs as treatment, both before and after administration of the drugs.

Discussion: Various studies determined that, among dermatological and subcutaneous alterations, pruritus was mentioned as the most frequent; in infections and infestations, nasopharyngitis was the most frequent, followed by cystitis and pneumonia.

Conclusion: The study indicates that TNF inhibitors significantly reduce the risk of patients developing cancer compared to tofacitinib. However, it is associated with a higher rate of pulmonary thrombosis. Common adverse reactions include pruritus, pain at the injection site, and several infections, with some severe complications such as sepsis.

Keywords: rheumatoid arthritis, adults, etanercept, adverse effects and drug reaction, tofacitinib.

INDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
GLOSARIO	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS.....	32

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se define como la condición crónica e inflamatoria que causa daño irreversible en las articulaciones (1). Su manifestación clínica más notable es la progresiva destrucción de la membrana sinovial, lo que puede resultar en la pérdida de cartílago, erosión ósea, deformidades articulares y deterioro funcional (2). Además, la AR puede afectar otros sistemas del cuerpo, como la piel, los ojos y el sistema cardiovascular, exacerbando la complejidad y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente (3).

Esta enfermedad reumatológica se presenta con mayor frecuencia en personas de rango etario entre los 45-55 años (4). A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que había 18 millones de personas que tenían la enfermedad hasta el 2019 y es una de las principales razones de retiro laboral de manera anticipada a nivel mundial (5). En Latinoamérica estudios realizados en distintas naciones, han determinado una prevalencia próxima al 1%. En específico, en México, se identificó una prevalencia del 1,6%, mientras que, en Brasil, los estudios estimaron una prevalencia de AR del 0.46% (6).

Se considera que la AR es una enfermedad multifactorial, en lo que respecta a la genética, se estima que el factor hereditario contribuye en aproximadamente un 50% al riesgo de desarrollar AR (7). En cuanto a los factores ambientales, se incluyen el tabaquismo, la exposición al polvo de sílice, infecciones, patrones dietéticos poco saludables y finalmente, también interviene factores estocásticos (8). Para realizar un diagnóstico de la AR es necesario que se observen ciertos criterios clínicos específicos, estos incluyen la presencia de rigidez matutina persistente durante más de 20 minutos, evidencia de artritis en la evaluación clínica, así como resultados positivos en pruebas de laboratorio y se recomienda respaldar estos hallazgos con estudios de imágenes pertinentes (9). El Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el

traumatismo han establecido criterios diagnósticos y si la puntuación es mayor a 6, se puede diagnosticar como artritis reumatoide (10).

El tratamiento actual de la artritis reumatoide (AR) se basa en el uso de terapias convencionales y biológicas, ya sea de manera individual o combinada, con el objetivo de lograr una remisión clínica sostenida o reducir considerablemente la progresión de la enfermedad (11). Sin embargo, en casos donde los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMES) no logran controlar adecuadamente los síntomas debido a exacerbaciones o efectos adversos graves, se recomienda el uso de nuevos medicamentos como los inhibidores de la enzima Janus quinasa, especialmente el Tofacitinib, además de los innovadores anti-TNF como el Etanercept (12).

Tanto el Tofacitinib como el Etanercept no solo detienen la progresión de la artritis reumatoide, sino que también mejoran significativamente los síntomas articulares, lo cual se refleja en una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes (13). Sin embargo, el uso de estos tratamientos conlleva un riesgo elevado de infecciones, siendo los efectos adversos la causa principal de la interrupción del tratamiento, más del 20% de los síntomas adversos aparecen después de 15 meses de inicio del tratamiento (14). Como resultado, se plantea la siguiente investigación, que tiene como objetivo determinar los efectos adversos del Tofacitinib y Etanercept en adultos de entre 45 y 55 años con artritis reumatoide.

METODOLOGÍA

Para la presente investigación se desarrolló un protocolo el cual se registró en el Internacional Prospective Register of Sytematic Reviews con el código: CRD42024557607. Así mismo, se basó en la guía Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses (15).

Pregunta PICO

Se elaboró una pregunta de investigación obtenida mediante el Framework PICO: ¿Cuál de los dos fármacos, Tofacitinib o Etanercept, produce más efectos secundarios?

Tabla 1. Cuadro de pregunta PICO.

PREGUNTA PICO	
P	Pacientes de 45-55 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide.
I	Uso de Tofacitinib/ Etanercept
C	Comparación entre Tofacitinib y Etanercept
O	Tener conocimiento de cuáles son los efectos adversos de los medicamentos tofacitinib y etanercept.

Fuente: Elaboración propia.

Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión:

- Artículos desde el 2019-2023.
- Población estudiada de 45-55 años y sin exclusión de sexo.
- Artículos que provengan de revistas que estén en Q1-Q4.
- Tipo de estudio: se incluirán todos aquellos artículos originales, reportes de caso, ensayos clínicos, siendo Randomized controlled trials (RCT's).

- Artículos que contengan, Tofacitinib, Etanercept, efectos adversos en la Artritis Reumatoide.
- Lenguaje: inglés, español.

Criterios de exclusión:

- Tipos de artículos (cartas al editor, comentarios, metaanálisis, revisión sistemática, tesis de grado).
- Artículos que abarquen Artritis Idiopática Juvenil.
- Aquellos estudios cuya intervención se haya producido en animales.

Fuentes de información.

Las bases de datos usadas para la búsqueda electrónica serán: PubMed, Scopus y Web Of Science. Para lograr una facilidad en la búsqueda, se procederá al uso tanto de palabras clave “keywords” que incluyan términos relacionados con el paciente (Artritis Reumatoide, Adultos), el tratamiento (Tofacitinib, Etanercept) y su intervención, efectos adversos, tratamiento) (**ver tabla 2**). Se usarán los (MeSH) y (DeCS).

En la fase inicial de identificación realizada el 15 de diciembre del 2023, se encontraron un total de 2054 artículos, de los cuales 917 resultados en Pubmed, Scopus 1136, Web of Science 1. En la fase secundaria se encontraron 258 artículos y de acuerdo al título y el resumen, de los cuales se descartó 12 por no tener suficiente información, ya que no incluían el rango de edad y abarcaban información de artritis idiopática juvenil. En la siguiente fase se analizaron 246 artículos, eliminando 235. En la fase final, se aplicaron los criterios de inclusión, dando como resultado 11 artículos útiles.

Tabla 2. Fuente de información obtenida de DECS y MESH.

FUENTE	PALABRAS CLAVES	TEMAS RELACIONADOS
DECS MESH	Etanercept	Erelzi, Etanercept-szszs
DECS MESH	Tofacitinib	No se encontraron registros
DECS MESH	Arthritis, rheumatoid	No se encontraron registros
DECS MESH	Adult	Adultos
DECS MESH	Drug-related side effects and adverse reactions	Adverse Event Adverse Reactions and Side Effects Related to Medications Drug Toxicity

Fuente: Elaboración propia.

Estrategia de búsqueda

Las palabras claves fueron consultadas en la página web de tesauros en ciencias de la salud DeCS/MeSH (**ver tabla 2**). Además, se empleó la combinación con el operador booleano AND para construir los siguientes algoritmos de búsqueda (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Algoritmos de búsqueda empleados.

Bases de Datos	Estrategia de búsqueda utilizada
Pub Med	(Etanercept AND Tofacitinib) OR Arthritis, Rheumatoid) AND Adult) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions)
Web of Science	(Etanercept) AND Tofacitinib) OR Arthritis, Rheumatoid) AND Adult) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions)
Scopus	Etanercept) AND Tofacitinib) OR Arthritis, Rheumatoid) AND Adult) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions)

Fuente: Elaboración propia.

Proceso de selección de estudios

Se recopilaron todos los registros encontrados mediante búsquedas en Mendeley, luego, se usó una herramienta electrónica en línea Rayyan para realizar el ingreso de los resultados de la

búsqueda inicial. Utilizando la opción de duplicados, eliminamos aquellos registros duplicados. Posteriormente, transferimos la información a Microsoft Excel. En esta etapa, dos miembros del equipo de investigación seleccionaron de manera independiente el tema y el resumen de cada documento identificado. Los integrantes procedieron a revisar de forma individual el contenido completo de los estudios marcados como potencialmente cumplidores de los criterios de inclusión. Cualquier desacuerdo fue abordado mediante discusión para llegar a un acuerdo consensuado.

Proceso de extracción de los datos

Los miembros del equipo utilizaron Microsoft Excel para extraer datos de cada estudio, luego se realizó una revisión de la extracción de datos en un subconjunto aleatorio (n = 246 artículos) de los cuales se incluyeron 11 artículos para garantizar su calidad y precisión.

Se registraron detalles sobre el estudio y las características de los participantes, así como el diseño de estudio y el enfoque utilizado para recopilar datos y los detalles del tratamiento (efectos adversos). Para los estudios que incluyeron datos recopilados estudios publicados después de 2019, solo se consideraron las estimaciones derivadas de datos recolectados en o después de 2019.

Lista de datos.

Se estableció una lista de datos para su filtro e integración en la elección definitiva de los artículos que formarán parte de la investigación.

1. *Características del estudio*: detalles sobre el diseño del estudio, incluyendo el tipo de estudio, duración del seguimiento y ubicación geográfica.
2. *Participantes*: información demográfica y clínica de los participantes, incluyendo edad, sexo, duración de la enfermedad y criterios de inclusión/exclusión.

3. *Intervenciones*: descripción de los tratamientos con Tofacitinib y Etanercept, incluyendo dosis, frecuencia con la que se administra y tiempo que dura el tratamiento.
4. *Resultados primarios*: variables de resultado principales como mejoría en los síntomas de la artritis reumatoide, efectos adversos complicados
5. *Resultados secundarios*: variables secundarias de interés como respuesta clínica, y resultados radiológicos.
6. *Metodología de recopilación de datos*: detalles sobre cómo se recopilaron los datos, incluyendo el uso de cuestionarios, escalas de evaluación y seguimiento clínico.
7. *Evaluación del riesgo de sesgo*: utilización de Cochrane systematic reviews, cuya herramienta realiza un análisis exhaustivo y riguroso de la evidencia científica, para ofrecer conclusiones claras sobre la efectividad y seguridad de la intervención revisada, proporcionando así orientación crítica para la toma de decisiones en práctica clínica y política sanitaria (16).
8. *Conclusiones*: resumen de resultados obtenidos en la investigación y su relevancia clínica, así como posibles limitaciones del estudio.
9. *Recomendaciones*: posibles implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones basadas en los resultados obtenidos.

Evaluación del riesgo de los estudios individuales.

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta Cochrane systematic reviews y se incorporaron los siguientes componentes:

Selección de participantes: evaluar si los criterios fueron claros y apropiados para el objetivo de la revisión. Se consideraría el riesgo de sesgo si hubiera una selección inapropiada de participantes.

Asignación al tratamiento: evaluar si el método que se asignó al tratamiento fue aleatorio y si se efectuó un ocultamiento adecuado de la asignación. Esto ayuda a determinar si hay un riesgo de sesgo de asignación.

Cegamiento: evaluar si hubo cegamiento a los participantes, investigadores y evaluadores al tratamiento asignado. El cegamiento reduce el riesgo de sesgo de detección y de desempeño.

Deserciones y pérdidas durante el seguimiento: evaluar si se informó adecuadamente sobre el seguimiento de los participantes y si la cantidad de personas que abandonaron el estudio fue mínima e igual en todos los grupos de tratamiento. Tasas altas de deserción pueden introducir un riesgo de sesgo.

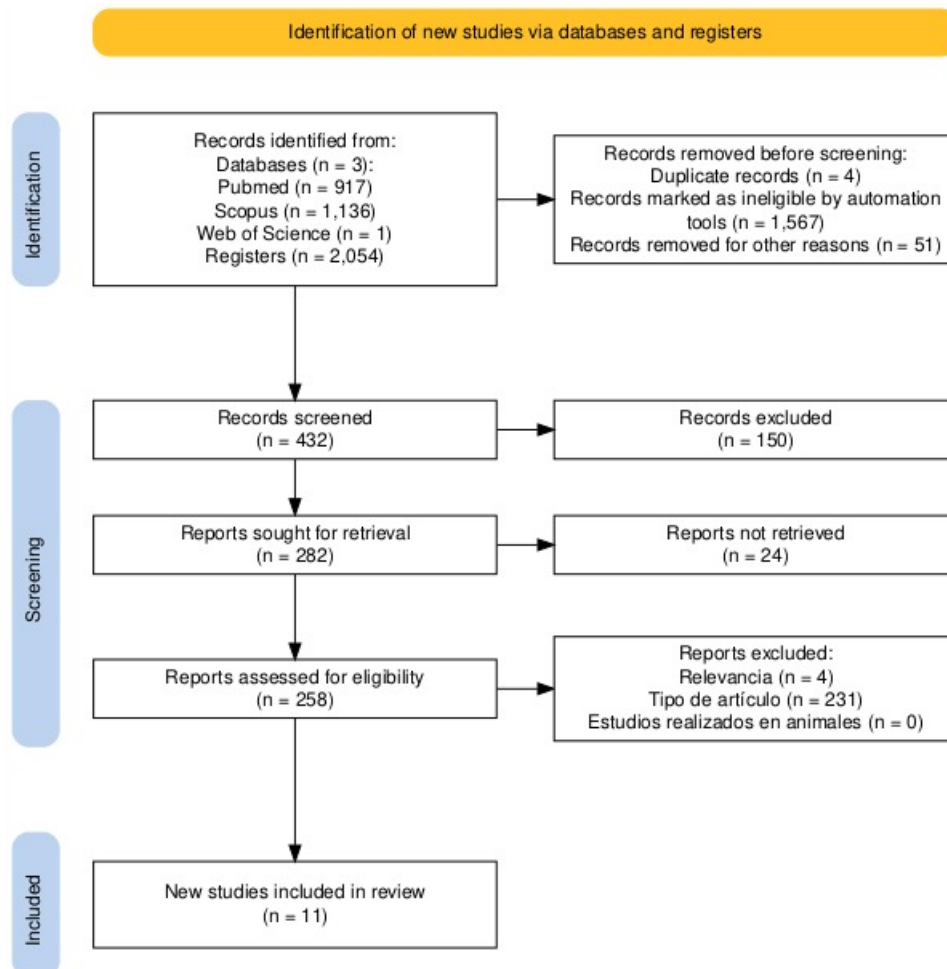
Reporte selectivo: evaluar si todos los resultados preespecificados fueron informados en el estudio. La omisión de resultados puede sesgar la interpretación de los hallazgos.

Otros sesgos potenciales: evaluar otros posibles sesgos, como el sesgo de publicación y el sesgo de financiamiento.

RESULTADOS

En la figura 1 se describe los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de la identificación, clasificación e inclusión de los artículos usados en esta revisión.



Fuente: Elaboración propia.

La tabla 4 muestra los 11 artículos seleccionados, con la población, porcentaje de efectos adversos y las conclusiones de cada uno de ellos, obtenidos de la base de datos SJR. Estos artículos fueron publicados en revistas de gran impacto, ubicadas en su gran mayoría en el cuartil Q1.

Tabla 4. Análisis de los principales resultados de los artículos.

Referencia	Revista	Cuartil	Población	% de efectos adversos	Conclusiones
Barbieri M, et al. 2020.	Journal of Clinical Medicine	Q1	136 pacientes que usaron Etanercept	Uveítis: 7,30 % Neutropenia: 12,70 % Linfocitosis: 9,10 % Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: 17,60 % Infecciones e infestaciones: 21.8 %	Los efectos adversos que complicaron más a los pacientes fueron los trastornos sanguíneos y linfáticos.
Van Lint J, t al. 2021.	Drug Safety	Q1	573 pacientes que usaron Etanercept	Infecciones e infestaciones: 28 % Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: 1 % Enfermedad inflamatoria intestinal: 16 % Reacción en el lugar de la inyección: 26 % Fatiga: 15 %	Los efectos adversos de Etanercept fueron leves a diferencia de los EA de los otros productos biológicos por lo que se sugiere que etanercept es el agente bloqueador del factor de necrosis tumoral α más seguro.
Giraud E, et al. 2020.	Expert Opinion on Drug Safety	Q1	136 pacientes que usaron Etanercept	Infecciones e infestaciones: 4,30 % Reacción en el lugar de la inyección: 1,90% Diarrea: 1,90 % Nauseas: 3,10 %	En este artículo el uso de Etanercept fue más predisponente a las infecciones especialmente las de tipo oportunistas.
Ikari Y, et al. 2020.	Medicine	Q3	315 pacientes que usaron Tofacitinib	Reacción en el lugar de la inyección: 4,05% Neumonía bacteriana: 3,15% Reacción anafiláctica: 0,90% Elevación de las enzimas hepáticas: 3,15% Disnea: 0,45% Eosinofilia: 0,45% Sangrado de encías: 0,45% Embolia pulmonar: 0,45%	En este estudio los efectos adversos que más predominaron de acuerdo a la edad en personas menores de 75 años fueron los de tipo respiratorio.
Mirjana V, et al. 2019.	Medicinski Casopis	Q4	Mujer de 47 años de edad en tratamiento con Etanercept	Psoriasis paradójica: 5%	La psoriasis es un efecto adverso no tan frecuente, y tras un estudio anatopatológico se confirmó que es un efecto paradójico de los inhibidores anti-TNF.
Gosselt H, et al. 2023.	Expert Opinion on Drug Safety	Q1	748 pacientes que usaron Etanercept	Dolor en sitio de inyección: 16,85% Artralgia: 5,52%	Se debe realizar un seguimiento y gestión adecuada de estos síntomas para garantizar el bienestar de los pacientes sobre

				Prurito: 6,62% Nasofaringitis: 6,35% Cistitis: 3,86% Hematoma: 8,28% Alopecia: 2,48%	todo después de la administración de la inyección ya que es el efecto adverso que más predominó.
Velthuis K, et al. 2023.	Expert Opinion on Drug Safety	Q1	161 pacientes que usaron Etanercept	Infecciones e infestaciones: 20,50% Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: 2,60% Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: 10,30% Uveítis: 1,40% Enfermedad inflamatoria intestinal: 7,70% Neumonía Bacteriana: 15,40% Dolor en el sitio de la inyección: 15,40%	Los efectos causados por el Etanercept son el segundo motivo de interrupción del tratamiento.
Roest L, et al. 2023.	Expert Opinion on Drug Safety	Q1	262 pacientes que usaron Etanercept	Infecciones e infestaciones: 17,50% Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: 7,80% Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: 11,60% Uveítis 3,50% Enfermedad inflamatoria intestinal: 7,60% Reacción en el lugar de la inyección: 31,50% Neumonía bacteriana: 7,50% Alopecia: 4,00% Alteración vascular: 3,10% Alteración psiquiátrica: 0,70%	El efecto adverso más común fueron las infecciones.
Boer M, et al. 2023.	Expert Opinion on Drug Safety	Q1	202 pacientes que usaron Etanercept	Infecciones e infestaciones: 7,40% Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: 15,8% Neumonía bacteriana: 9,00% Psoriasis paradójica 6,60% Dolor en sitio de inyección: 32,90% Prurito: 19,40% Nasofaringitis: 13,90% Cistitis: 9,00% Hematoma: 13,60%	Las reacciones en el lugar de la inyección tienen una carga baja y estable, y son de rápida recuperación.

Choi B, et al. 2022	Arthritis Research and Therapy	Q1	2296 pacientes que usaron Tofacitinib	Cáncer gastrointestinal: 15,60% Cáncer de Mama: 6,50% Cáncer genitourinario: 6,50%	El uso de Tofacitinib se asoció con una baja incidencia de cáncer en pacientes con AR, a diferencia de otros antirreumáticos.
Dikranian A, et al. 2022.	Rheumatology and Therapy	Q2	3.781 pacientes que usaron Tofacitinib	Reacción en el lugar de la inyección: 22% Diarrea: 18% Nauseas: 15% Cefalea: 16%	Las reacciones adversas fueron leves y por lo general tenían una resolución inmediata.

Fuente: Elaboración propia.

En la figura 2 se describe riesgo de sesgo de los estudios individuales, este fue determinado mediante la herramienta Cochrane systematic reviews.

Figura 2. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.

Barbieri M, et al. 2020	Van Lint J, et al. 2021	Giraud E, et al. 2020	Ikari Y, et al. 2020	Mirijana V, et al. 2019	Gosselt H, et al. 2023	Velhuis K, et al. 2023	Roest, et al. 2023	Boer, M. et al 2023	Choi, et al 2020	Dikranian, et al. 2022	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Selección de participantes
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Asignación al tratamiento
✓	✓	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Cegamiento
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Deserciones y pérdidas durante el seguimiento
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Reporte selectivo
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Otros sesgos potenciales

✓	Riesgo bajo
⊗	Riesgo medio
?	Riesgo relativo

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio indicaron que el riesgo de desarrollar cáncer fue notablemente menor en el grupo de pacientes tratados con inhibidores del TNF en comparación con aquellos tratados con nbDMARD, tanto antes como después de la administración de los medicamentos. Además, tuvieron un impacto limitado en la continuación del tratamiento con Tofacitinib y fueron generalmente similares en los pacientes tratados con placebo (17).

Entre las alteraciones dermatológicas y subcutáneas, se menciona que el prurito fue el más frecuente, en infecciones e infestaciones, la nasofaringitis fue la más frecuente, seguida de cistitis y neumonía, casi un tercio de todas las respuestas en el sitio de la inyección podrían atribuirse al dolor. Otras mencionadas con frecuencia para las reacciones en el lugar de la inyección fueron prurito, eritema, hematoma e inflamación. Otras reacciones como la artritis bacteriana, una infección localizada y la sepsis se consideraron reacciones adversas graves, y todas dieron lugar a una hospitalización (prolongada) del paciente y se consideraron potencialmente mortales en una ocasión (sepsis) (19-21). La hipertensión, las disfunciones tiroideas y la dislipidemia se consideran variables que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en personas con trastornos inflamatorios de las articulaciones. Además, la fibromialgia es una comorbilidad frecuente y puede amplificar la puntuación (DAS) e influir en el manejo de los pacientes con enfermedad reumática; estas enfermedades preexistentes están asociadas a la aparición de efectos adversos y abandono del tratamiento (18-22).

El cambio a un medicamento previamente utilizado, el ajuste de dosis o la hospitalización se consideran más graves que las reacciones adversas sin estas acciones. Un mejor conocimiento de las asociaciones entre los polimorfismos genéticos y las RA puede permitirnos comprender mejor qué pacientes tratar o no tratar con Etanercept, reduciendo el riesgo de RA; la tasa de abandono del fármaco por EA causado por estos fármacos no mostró diferencias significativas

entre los grupos de ancianos y no ancianos, siendo el uso de glucocorticoides en dosis bajas (prednisona 1-4 mg/día) constituye un riesgo significativo de sufrir infecciones graves en pacientes ancianos con AR tratados con DMARDb. La mejora de la condición cutánea en el 15% de los casos cuando se cambiaban los medicamentos anti-TNF; el cambio a Tocilizumab, tratamiento anti-IL6, resultó en una remisión completa de las lesiones cutáneas y un buen control de su artritis reumatoide. Además, pacientes de edad avanzada que usaron Adalimumab y Corticosteroides fueron más propensos a reportar trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en comparación con los usuarios de Etanercept y los pacientes sin corticosteroides, mientras que el uso de MTX se asoció con una menor probabilidad de reportar este evento adverso (23-27).

Este estudio presenta varias limitaciones, incluyendo su diseño observacional, que impide establecer relaciones causales definitivas, y un tamaño de muestra que podría no ser suficiente para detectar todos los efectos adversos raros. Además, la heterogeneidad genética de la población no se ha controlado completamente, y la presencia de comorbilidades y otros factores confusos puede haber influido en los resultados. El uso de datos autoinformados puede introducir sesgos, y los hallazgos pueden no ser generalizables a todas las poblaciones debido a diferencias demográficas y contextuales.

CONCLUSIONES

El estudio indica que los inhibidores del TNF reducen significativamente el riesgo de desarrollo de cáncer en comparación con los nbDMARD, aunque el Tofacitinib está asociado con una mayor tasa de trombosis pulmonar. Por otra parte, la genética puede influir en la eficacia y seguridad del tratamiento con Etanercept. Ambos fármacos comparten varios efectos adversos. El prurito, nasofaringitis, cistitis y neumonía son comunes en ambos tratamientos. En el lugar de la inyección, los efectos adversos como dolor, prurito, eritema, hematoma e inflamación, también son frecuentes. Además, pueden estar asociados con reacciones más graves como artritis bacteriana y sepsis, así como con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. La presencia de fibromialgia u otras enfermedades preexistentes también puede influir en la probabilidad de experimentar efectos adversos con cualquiera de estos tratamientos y aumentan el riesgo de abandono del tratamiento.

Finalmente, las variaciones en la administración y adherencia al tratamiento no se han evaluado exhaustivamente, lo que puede afectar los resultados. Es necesario realizar más estudios para comprender mejor las asociaciones genéticas con las reacciones adversas, además de una evaluación de la seguridad a largo plazo de los medicamentos y explorar estrategias de manejo que minimicen las complicaciones y mejoren la adherencia al tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables como los ancianos. Además, investigar los mecanismos detrás de las diferencias en reacciones adversas entre distintos tratamientos podría optimizar la selección de terapias personalizadas.

GLOSARIO

AR: artritis reumatoide

ANTITNF: antagonistas del factor de necrosis tumoral

FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

NBDMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos

OMS: organización mundial de la salud

SJR: rango de revistas scimago

TNF: factor de necrosis tumoral

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavariiega D, Elizarrarás J, Villarreal E, Baltiérrez R, Velasco U, Vargas E. et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(5):574-582.
2. Secco A, Alfie V, Espinola , Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. *Rev. Perú. med. exp. salud pública.* 2020; 37(3): 532-540.
3. Domínguez N, Alban P, Carvajal G, Simbaña F. Artritis reumatoide: una visión general. *Rev Cuba Reumatol.* 2022; 24(2).
4. Armas W, Alarcón G, Ocampo F, Arteaga C, Arteaga P. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Cuba Reumatol.* 2019; 21(3).
5. Rubbert R, Szabó M, Kedves M, Nagy G, Atzeni F, Sarzi P. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Rev Autoimmu.* 2019;18(12).
6. Tao W, Concepcion A, Vianen M, Marijnissen A, Lafeber F, Radstake T, et al. Multiomics and machine learning accurately predict clinical response to adalimumab and etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):212–22.
7. Saldarriaga L, López V. Inhibidor de Janus quinasas como opción terapéutica en artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada: reporte de 4 casos. *Rev Colomb Reumatol .* 2019;26(2):137–9.
8. Jahid M, Khan KU, Rehan-UI-Haq, Ahmed RS. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;1;34(3):284-291.

9. Figus F, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4)-
10. Gravallesse E, Firestein G. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med.* 2023;388(6):529-542.
11. Cush J. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am.* 2021;105(2):355-365
12. Díaz F, Hernández M. Rheumatoid arthritis. *Med Clin.* 2023;161(12):533-542.
13. Radu A, Bungau S. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
14. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022.
15. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-799.
16. Cochrane. Database of Systematic Reviews: políticas editoriales.2024
17. Choi B, Park H, Kyoung Y, Jeong Oh Y, Wha Kim W, Mi Oh Y. The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022; (1):238.
18. Dikranian A, Gold D, Bessette L, Nash P, Azevedo V, Wang L, et al. Frequency and Duration of Early Non-serious Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Treated with Tofacitinib. *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):411-433.

19. De Boer M, Gosselt H, Jansen J, Van Doorn M, Hoentjen F, Nurmohamed M, et al. Analysis and visualization of the course and burden over time of adverse drug reactions (ADRs) attributed to TNF α -inhibitors in patients with inflammatory rheumatic diseases (IRDs). *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(3):195-202.
20. Gosselt H, Van Lint J, Kosse L, Spuls P, Vonkeman H, Tas S, et al. Sex differences in adverse drug reactions from Adalimumab and etanercept in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(6):501-507.
21. Velthuis K, Jessurun NT, Nguyen T, Scholl J, Jansen J, Van Lint J, et al. First-time adverse drug reactions, survival analysis, and the share of adverse drug reactions in treatment discontinuation in real-world rheumatoid arthritis patients: a comparison of first-time treatment with adalimumab and etanercept. *Expert Opinion Drug Saf.* 2023;22(6):485-49.
22. Barbieri M, Cicala G, Cutroneo P, Gerratana E, Palleria C, De Sarro C, et al. Safety Profile of Biologics Used in Rheumatology: An Italian Prospective Pharmacovigilance Study. *J. Clin. Med.* 2020. 9(4):1227.
23. Van Lin J, Jessurun N, Hebing R, Hoentjen F, Tas S, Vonkeman H, et al. Patient-Reported Burden of Adverse Drug Reactions Attributed to Biologics Used for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Drug Saf.* 2020; 43(9): 917-925
24. Giraud E, Jessurun N, Van Hunsel, Van Puijenbroek E, Van Tubergen A, Ten Klooster P, et al. Frequency of real-world reported adverse drug reactions in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opinion on Drug Safet.* 2020; 19(12)1617–1624.

25. Ikari Y, Yajima N, Miwa Y. The association between age and adverse events due to biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Medicine*.2020; 99(52).
26. Veselinović M, Lucic A, Miličić V, Nikolić A, Aničić A. Psoriasis eruptions-like side effects after the use of etanercept: Case report. *Med Cas* 2019;53:70–2.
27. Roest L, Kosse L, Van Lint J , Gosselt H , Scholl J, Van Puijenbroek E,et al. Disease-specific ADRs of TNF- α inhibitors as reported by patients with inflammatory rheumatic diseases: a registry-based prospective multicenter cohort study. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2023; 22(3), 203–211.

ANEXOS

Anexo 1. Recopilación de los artículos aplicando solo criterios de inclusión como el año, diseño de estudio.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Dianela Carolina Cevallos Diaz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705465243** y **Erika Karina Cuenca Alvarado** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105640734** En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación : **“Tofacitinib versus etanercept como tratamiento de artritis reumatoide en adultos entre 45-55 años”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **08 de SEPTIEMBRE de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**DIANELA CAROLINA
CEVALLOS DIAZ**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

Dianela Carolina Cevallos Diaz

C.I. 0705465243



Firmado electrónicamente por:
**ERIKA KARINA CUENCA
ALVARADO**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

Erika Karina Cuenca Alvarado

C.I. 0105640734