Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide

Medicarte

Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide

Por:
Liliana Uribe Botero, QF
Liliana Gómez Rojas, QF
Pedro Amariles Muñoz, QF, MSc, PhD

Editores
Mauricio Vélez Cadavid, MD, MSc
Maria José Faus Dáder, Fc, MSc, PhD
Pedro Amariles Muñoz, QF, MSc, PhD

Revisado por
Helber Berrio Mejía, QF, Esp.
José Fernando Molina, MD Int -Reum

Colaboradores
Johan Granados Vega, QF
Angela Durango Espinosa, QF

Medicarte

® 2010 Medicarte S.A.
Todos los derechos reservados

ISBN: 978-958-99559-0-1
Primera edición

Autores

Liliana Uribe Botero
Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia
Integrante del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.
Líder del programa de atención farmacéutica, Medicarte S.A
Integrante de la Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

Liliana Gómez Rojas
Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia
Coordinadora de Gestión de la Calidad, Medicarte S.A.
Estudiante de Especialización de Gerencia de la Calidad y Auditoría en Salud
Integrante de la Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

Pedro Amariles Muñoz
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia
Doctor en Farmacia (Farmacología – Universidad de Granada).
MSc. Farmacia Clínica. Especialista y Máster en Atención Farmacéutica.
Profesor de Farmacología y Farmacia Clínica de la Universidad de Antioquía.
Asesor de la Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

Editores:

Mauricio Vélez Cadavid
Médico y Cirujano, Universidad CES. Maestría en Ciencias Económicas de la Salud
Director General, Medicarte S.A. – Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

María José Faus Dáder
Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada, Granada – España.

Pedro Amariles Muñoz
Director del Grupo de Promoción y Prevención farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.
Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada – España.

Revisado por:

Helber Berrio Mejía
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia - Especialista en Atención Farmacéutica
Gerente General, Medicarte S.A.
Integrante de la Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

Dr. José Fernando Molina Restrepo
Médico Internista, Universidad Pontificia Bolivariana
Reumatólogo, Universidad del Estado de Louisiana, New Orleans, USA.
Director científico, Reumalab, Centro Integral de Reumatología

Colaboradores:

Elkyn Johan Granados Vega
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia
Integrante del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.

Angela Durango Espinosa
Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia
Coordinadora regional Medellín, Medicarte S.A.
Integrante de la Unidad de conocimiento, Medicarte S.A.

Avalado por:

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada – España.
Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.

Diseño e impresión:

Litotipo S.A.

Editorial:

© Medicarte S.A.
Medellín – Colombia 2010

PRÓLOGO

En Medicarte gestionamos integralmente la farmacoterapéutica de personas con enfermedades crónicas de alta complejidad, aplicando el Modelo de Gestión Farmacoterapeutica Avanzada, modelo gefarma; el cual básicamente consiste en reconocer como eje central del servicio farmacéutico al paciente y no al medicamento.

Este modelo genera una visión holística e interdisciplinaria orientada al uso seguro y, principalmente, efectivo de los medicamentos, buscando como objetivo principal el impacto positivo en la salud y el estado de ánimo de los pacientes y sus familias.

Esta guía de actuación farmacéutica en artritis reumatoide que hoy le ofrecemos, es una herramienta para guiar a los profesionales químicos farmacéuticos y al equipo asistencial que tiene en sus manos el tratamiento de éstos pacientes. Busca convertirse en una ayuda a la pertinencia terapéutica en artritis reumatoide que, a su vez, se traduzca en mejor salud y calidad de vida de éstos pacientes. La seguridad y la efectividad, son objetivos de la medicación a los que se les debe hacer seguimiento cualitativo y cuantitativo.

“No habiendo nada más conveniente al hombre que una buena salud, el mayor bien o beneficio que puede causársele es devolvérsela cuando la ha perdido o protegérsela cuando la posee. Si aceptamos que la salud debe, en ética médica, adquirir la categoría de valor moral, corresponde al médico, a los químicos farmacéuticos y a todos los trabajadores de la salud, dentro de los cuales estamos todos los empleados de MEDICARTE, velar por ella, tenerla como fin último de nuestro actuar profesional”.

“El principio de beneficencia es para los empleados de MEDICARTE y demás trabajadores de la salud, lo que el principio de la libertad es para el periodismo: la norma ética fundamental”. Esta guía representa nuestro esfuerzo para generar bienestar.

Así las cosas, la elaboración y socialización de esta guía de actuación farmacéutica para artritis reumatoide, representa nuestro compromiso con el Sistema General de Seguridad Social, nuestro compromiso con la pertinencia clínica, con la investigación en salud y la generación de conocimiento y sobre todo, nuestro compromiso con los pacientes y sus familias. El aprendizaje continuo para mejorar cada día la atención a los pacientes, es la razón de nuestro diario quehacer. La Unidad de Conocimiento de MEDICARTE, ofrece hoy a la comunidad de químicos farmacéuticos

y demás profesionales de la salud esta guía que es el reflejo de largas horas de estudio y análisis y que, sobre todo, busca generar conocimiento y ponerlo al servicio de químicos farmacéuticos, médicos, y demás profesionales del equipo tratante de pacientes con Artritis Reumatoide.

A la familia MEDICARTE le es muy grato, a través de esta guía farmacoterapéutica, poder servir a los demás como trabajadores de la salud que somos, ejerciendo con ética esta hermosa oportunidad que tenemos de trabajar por y para los pacientes.

MAURICIO VÉLEZ CADAVID, MD, MSc.

Guía de Actuación Farmacéutica en Pacientes con Artritis Reumatoide

La guía de actuación farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tiene como objetivo esencial orientar a los profesionales químicos farmacéuticos sobre el tratamiento y seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con AR. No obstante, debido a su contenido, esta guía es una herramienta que puede ser utilizada por otros profesionales de la salud responsables del cuidado y tratamiento de este grupo de pacientes. En este sentido, se presentan aspectos teóricos y prácticos que permitan al profesional establecer aspectos relacionados con la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia, con el fin de obtener mejores resultados terapéuticos, contribuir al uso adecuado de los medicamentos, al igual que un mejor estado de salud y calidad de vida del paciente con AR.

Esta guía se compone de siete capítulos explicados de una manera sencilla, práctica y complementada con gráficos, tablas resumen e identificación de aspecto claves, con el fin de que el profesional farmacéutico integrante del equipo de atención en salud de esta población de pacientes, aprenda tanto elementos clínicos como terapéuticos que le permitan contribuir a la obtención de buenos resultados terapéuticos, minimizar resultados negativos a la medicación asociados a problemas de necesidad, efectividad y seguridad y en este sentido sea participador activo en el equipo de salud y haga parte del trabajo interdisciplinario que permita mejorar el estado de salud de este grupo de pacientes.

LOS AUTORES

Contenido

Abreviaturas utilizadas en la guía....13
Introducción y justificación....19
1. Artritis reumatoide: características, criterios Diagnósticos y epidemiologia....23
1.1. Definición....23
1.2. Epidemiologia....24
1.2.1. Prevalencia....24
1.2.2. Incidencia....24
1.3. Factores de riesgo....25
1.4. Etiología y patogenia de la AR....27
1.4.1. Susceptibilidad genética....27
1.4.2. Mediadores de la lesión articular....27
1.4.3. Factor externo al organismo....31
1.4.4. Jerarquización de los factores relacionados con la aparición y desarrollo de la Artritis Reumatoide....31
1.5. Manifestaciones clínicas....34
1.6. Curso clínico....35
1.6.1. Fases de la inflamación en la Artritis Reumatoide....35
1.7. Identificación del problema de salud....38
1.7.1. Criterios diagnósticos....38
2. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Artritis Reumatoide....47
2.1. Beneficios de la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en una unidad de atención a pacientes con AR....47
2.2. Aspectos generales....48
2.3. Seguimiento farmacoterapéutico y método DÁDER....51
2.3.1. Concepto....51
2.3.2. Método DÁDER de seguimiento farmacoterapéutico....53
3. Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Artritis Reumatoide....61
3.1. Aspectos relacionados con la necesidad del tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide....62
3.1.1. Objetivos del tratamiento....62

3.1.2. Consideraciones previas al inicio del tratamiento.....62
3.1.3. Tratamiento de la Artritis Reumatoide.....65
3.2. Aspectos relacionados con la efectividad de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la AR.....101
3.2.1. Revisiones bibliográficas de efectividad.....104
3.2.2. Estrategias en caso de no respuesta a medicamentos anti-TNF alfa.....116
3.3. Aspectos relacionados con la seguridad de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR.....119
4. Artritis Reumatoide en situaciones especiales.....167
4.1. Artritis idiopatica juvenil.....167
4.1.1. Categorias de la artritis idiopatica juvenil.....168
4.1.2. Identificación del problema de salud.....170
4.1.3. Complicaciones extraarticulares.....171
4.1.4. Tratamiento de la AIJ.....172
4.2. AR en el embarazo.....176
4.3. AR en pacientes de edad avanzada.....178
5. Adherencia al tratamiento en pacientes con AR.....183
6. Calidad de vida en pacientes con AR.....187
7. Medidas de protección articular en Artritis Reumatoide.....193
Anexos.....197
Referencias Bibliográficas.....203

Abreviaturas utilizadas en la Guía

ABT:	Abatacept.
ACJ:	Artritis crónica juvenil.
ACR:	American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología).
ADA:	Adalimumab.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
Ag:	Antígeno.
AIJ:	Artritis idiopática juvenil.
AIMS:	Arthritis Impact Measurement Scales (Escalas de medición del impacto de la artritis).
ALT:	alanino aminotransferasa.
ANK:	Anakinra.
Anti-CCP:	Anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico.
Anti-TNFα:	Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.
AR:	Artritis Reumatoide.
ARJ:	Artritis reumatoide juvenil.
ARN:	Ácido ribonucleico.
AST:	Aspartato aminotransferasa.
AZT:	Azatioprina.
BUN:	Blood Ureic Nitrogen (Nitrogeno Uréico en sangre).
CFA:	Ciclofosfamida.
CLQ:	Cloroquina.
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad.
COX-2:	Ciclooxigenasa 2.

CPA: Célula presentadora del antígeno.
Cr: Creatinina sérica.
CSA: Ciclosporina.
CYP 3A4: Citocromo P 3A4.
DAS28: Disease activity score 28 (Puntuación de la actividad de la enfermedad 28).
DPE: D-penicilamina.
ECO: Ecografía.
EnCAs: Ensayos clínicos aleatorizados.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ETN: Etanercept.
EULAR: (Liga europea contra el reumatismo).
EVA: Escala visual analógica.
FAMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
Fc: fracción constante.
FGF: Factor de crecimiento fibroblástico.
FR: Factor reumatoide.
G-6PD: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
GI: Gastrointestinales.
GM-CSF: Factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas.
gp130: Glicoproteína 130.
GRE: Elementos de respuesta a glucocorticoides.
HAQ: Health Assessment Questionnaire (cuestionario de evaluación en salud).
HCQ: Hidroxicloroquina.
HLA: Human Leucocitary antigen (Antígeno leucocitario humano).
HTA: Hipertensión arterial.
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular tipo 1.
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.
IFP: Interfalángica proximal.
IFX: Infliximab.
Ig G: Inmunoglobulina G.
Ig M: Inmunoglobulina M.
IL-1: Interleuquina 1.
IL-2: Interleuquina 2.

IL-3: Interleuquina 3.

IL-6: Interleuquina 6.

ILAR: International League of Associations for Rheumatology (Liga internacional de asociaciones de reumatología)

ILAR: International League of Associations for Rheumatology (Liga internacional de asociaciones para reumatología).

INFγ: Interferón gama.

Kg: Kilogramo.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

LFA-1: Antígeno asociado la función leucocitaria tipo 1.

LFN: Leflunomida.

MCF: Metacarpofalángica.

mg: Miligramo.

ml: Mililitro.

MTF: Metatarsofalángica.

NF-kB: Factor de transcripción kB.

NYHA: New York Heart Association.

OIG: Osteoporosis inducida por glucocorticoides.

ON: Óxido nítrico.

PA: Presión Arterial.

PCR: Proteína C reactiva.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

POS: Plan obligatorio de salud.

PPD: Derivado proteico purificado.

PRM: Problema relacionado con la medicación.

PRUM: Problema relacionado con la utilización de medicamentos.

QOL- RA: Quality of life in Rheumatoid Arthritis (calidad de vida en artritis reumatoide).

RA-33: Rheumatoid Arthritis 33 (anticuerpos Artritis Reumatoide 33).

RADAR: Rapid Assessment of Disease Activity of Rheumatology (Evaluación rápida de la actividad de la enfermedad reumatológica).

RAQoL: Rheumatoid Artritis Quality of life (calidad de vida en artritis reumatoide).

RM: Resonancia magnética.

RNM: Resultado negativos asociados a la medicación.

RTX: Rituximab.

SAM: Síndrome de activación macrofágica.
SENS: Simple erosion narrowing score.
SER: Sociedad española de reumatología.
SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico.
SO: Sales de oro
SSZ: Sulfasalazina.
TAC: Tomografía axial computarizada.
TBC: Tuberculosis.
TCZ: Tocilizumab.
TENS: Estimulación eléctrica transcutánea.
TGFβ: Factor de crecimiento transformante β.
TNFα: Tumor necrosis factor alpha (Factor de necrosis tumoral alfa).
US: Ultrasonografía.
VSG: Velocidad de sedimentación globular.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

"Recordarás algo de lo que leas, bastante de lo que oigas, mucho de lo que veas, y todo lo que hagas".

Harrison.

Introducción y Justificación

La Artritis Reumatoide es una de las enfermedades reumáticas caracterizada por el dolor, la inflamación y la incapacidad física que causa en las personas que la padecen. La AR es una enfermedad crónica, autoinmune, que afecta de manera indiscriminada a jóvenes y adultos, genera un impacto importante en la calidad de vida del paciente y origina un costo económico y social importante. Desde las fases iniciales de la enfermedad, la AR afecta de manera significativa las actividades cotidianas de quienes la padecen, no solo en la capacidad funcional física, sino también en las actividades sociales, psicológicas y económicas. En este sentido, la AR genera un costo importante para el sistema general de salud y para la sociedad en su conjunto.

Los avances en la medicina y en la investigación han permitido un mejor entendimiento de la fisiopatología de la AR y, por ende, de los factores y mecanismos relacionados con la inflamación y posterior destrucción articular. De este modo, han surgido nuevas opciones terapéuticas más prometedoras para el tratamiento de la misma, las cuales se fundamentan en la utilización de medicamentos con una mayor especificidad y efectividad terapéutica, diseñados en su mayoría mediante tecnología de ADN recombinante.

Sin embargo, se trata de medicamentos de alto costo y con un alto perfil de problemas de seguridad. Por ello, se requiere de una adecuada valoración y seguimiento de los resultados obtenidos en cada paciente. En este sentido, el químico farmacéutico desempeña un papel clave dentro del grupo de salud, cumpliendo la función de realizar seguimiento farmacoterapéutico a este grupo de pacientes, lo que permite identificar, prevenir y resolver problemas relacionados con el proceso y con los resultados alcanzados con esta estrategia terapéutica, y contribuir al uso adecuado de los medicamentos.

En este sentido, en esta guía se busca simplificar conceptos teóricos, fisiopatológicos, y farmacoterapéuticos prácticos que permitan orientar y facilitar, a los profesionales químicos farmacéuticos, la práctica de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con AR, al tiempo que se brindan aspectos que pueden resultar de utilidad teórica y práctica para los demás

profesionales relacionados con la atención de este grupo de pacientes.

Por tal motivo, en esta guía se incluye la información necesaria para valorar la necesidad, la efectividad y la seguridad de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR, con el fin de identificar, prevenir y resolver problemas relacionados con los medicamentos o con su uso (PRM-PRUM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), además de mejorar la adherencia a los tratamientos y de esta manera contribuir a la mejora de la calidad de vida de este grupo de pacientes. En esta guía, siempre que sea posible se utilizará las recomendaciones basadas en los niveles de evidencia (Tablas 1 y 2)[1].

Niveles de evidencia	
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples estudios clínicos aleatorizados o Meta análisis.
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único estudio clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

Tabla 2. Niveles de evidencia. Tomado de: Straus S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar medicina basada en la evidencia. Churchill Livingstone, an Elsevier imprint. 3ª ed. Madrid.2006. 313 p.

Grados de recomendaciones	
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo.
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia.
Clase IIb	La utilidad/eficacia no está bien establecida por la evidencia/opinión.
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Tabla 1. Grados de recomendaciones. Tomado de: Straus S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar medicina basada en la evidencia. Churchill Livingstone, an Elsevier imprint. 3ª ed. Madrid.2006. 313 p.

ARTRITIS REUMATOIDE: CARACTERÍSTICAS, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y EPIDEMIOLOGÍA

"La medicina está constituida por arte y ciencia, observación y experimentación. Con la observación, se entra en conocimientos de hechos que son accesibles, sin más, a nuestra investigación. La experimentación crea las condiciones deseadas para que la naturaleza nos dé las respuestas que espontáneamente no nos libra"

Walshe.

Artritis Reumatoide: Características, criterios diagnósticos y epidemiología

1. ARTRITIS REUMATOIDE: CARACTERÍSTICAS, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y EPIDEMIOLOGÍA.

1.1. DEFINICIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica e inflamatoria que afecta principalmente la membrana sinovial de las articulaciones[2]. Las características clínicas de la AR son dolor, inflamación, calor y rigidez de las articulaciones, ocasionando diversos grados de alteraciones y limitaciones[3]. La inflamación de las articulaciones es generalmente simétrica y se manifiesta principalmente en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas[4], incluyendo además un amplio espectro de daños sistémicos[5].

Generalmente, el cuadro clínico se manifiesta después de que la enfermedad ya está establecida. En algunos pacientes la AR puede afectar solamente articulaciones pequeñas, con lesiones articulares mínimas y de corta duración; mientras que otros pacientes puede afectar progresivamente varias articulaciones (poliartritis) hasta alcanzar la deformidad de las mismas[4].

En la mayoría de los pacientes, la AR tiene un curso progresivo, por tanto, si no se logra controlar la actividad de la enfermedad, conduce a la lesión estructural articular, causando deformidad y finalmente destrucción de la articulación. El deterioro físico y funcional causa disminución de la calidad de vida y aumenta la morbi-mortalidad[6].

En la mayoría de los pacientes, la AR tiene un inicio insidioso, con síntomas como fatiga, debilidad y anorexia, con posterior evidencia de la sinovitis[4]. Sin embargo, en un 15 % de los casos el inicio es agudo. Por ello, los síntomas afectan a la persona, incluso antes del diagnóstico de la enfermedad. En este sentido, cuando aparecen los síntomas, el paciente los atribuye a una sobrecarga física o a un proceso de deterioro y, por tanto, transcurre un tiempo, que puede llegar a ser de 17 meses (según un estudio español "Hernández-García, 2000")[7] hasta que el paciente acude a un médico y es remitido a la atención especializada.

Desde las primeras etapas de la enfermedad, la AR afecta significativamente las actividades diarias de los pacientes. Aparte del dolor crónico y de las alteraciones en la función física, el problema a largo plazo, es la disminución en la productividad como resultado de la incapacidad que causa la enfermedad en aquellos que la padecen, de esta forma, surgen problemas económicos, sociales y psicológicos que están directamente relacionados con un incremento en los gastos, en la aparición de comorbilidad y en la disminución de la esperanza de vida del paciente de 10-4 años[8,9].

Las guías de la EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo) proponen que pacientes con dolor, edema y rigidez de una o más articulaciones durante más de 6 semanas, después de evaluados por un médico general, deben ser remitidos a un especialista para confirmación del diagnóstico y de esta forma diseñar estrategias de manejo intensivas (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[10].

CONCEPTOS CLAVES: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica e inflamatoria que afecta principalmente la membrana sinovial de las articulaciones, causando dolor, inflamación, rigidez y finalmente destrucción de la articulación.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA:

1.2.1. **PREVALENCIA:**

La AR es una enfermedad frecuente, afecta todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo. Su prevalencia varía poco entre países[8], afecta aproximadamente al 0.5%-1% de la población mundial. En España, los datos indican que la enfermedad afecta al 0.5% de la población general, 0.8% afecta a las mujeres y 0.2% afecta a los hombres (más de 200.000 pacientes diagnosticados)[9]. Estudios realizados en Latinoamérica han mostrado prevalencias de 0.46% para Brasil, 0.3% para México y 0.2% para Argentina, lo que podría sugerir que la prevalencia en los países caucásicos es mayor que en países latinoamericanos (nivel de evidencia III). Por su parte, en Colombia no se dispone de información concluyente de la prevalencia e incidencia de la AR.

1.2.2. **INCIDENCIA:**

Acorde con diversos estudios, la incidencia de la AR tiende a disminuir; así, entre 1955 y 1994,

la incidencia se habría reducido en un 50%[13]. En Europa, las tasas de incidencia informadas de AR varían entre 0.009%-0.045%; en Norteamérica varían entre 0.024%-0.075% en población caucásica y 00.09% a 0.89% en población india americana. Aunque no está claro, se han propuesto varios factores que permitan explicar las diferencias en la incidencia, entre los cuales se encuentran factores genéticos, ambientales y culturales[14].

De forma general, la mayoría de los estudios actuales estiman que la incidencia de AR en las mujeres y en los hombres es de 0.24-0.88 y de 0.15-0.46 casos por cada 1000 personas al año, respectivamente[15]. Si se extrapolan dichas cifras a la población colombiana, según el censo del 2002[16], cada año se presentaría entre 1.700 a 5.200 nuevos casos en hombres y entre 2.700 y 9.900 en las mujeres[17].

La AR puede afectar a los niños; sin embargo, lo más común es que aparezca entre los 40 y 50 años de edad[9] y generalmente el pico de incidencia se presenta entre los 35-50 años de edad.

En general, la frecuencia de aparición de la AR es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres[9,11,17], generalmente esta diferencia tiende a disminuir con el envejecimiento de la población. En Latinoamérica, la prevalencia parece ser, en promedio, unas 8 veces superior en mujeres que en hombres[12].

CONCEPTOS CLAVES: La AR es una enfermedad frecuente, afecta aproximadamente al 0.5%-1% de la población mundial (unos 339 a 678 millones). Aunque puede afectar a los niños, lo común es que aparezca entre los 40 y 50 años de edad y la frecuencia de aparición es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres.

1.3. FACTORES DE RIESGO:

La AR es una enfermedad de causa desconocida y, hasta el momento, no se ha considerado la probabilidad de realizar prevención primaria[11]. Aunque, el género femenino, la edad avanzada, la historia genética de AR en la familia, y el tabaquismo, son factores de riesgo, algunos pacientes que desarrollan la enfermedad no presentan estas características[4].

Por su parte, existen resultados contradictorios sobre el consumo de café, especialmente descafeinado, y de carnes rojas como factores asociados con la aparición y la severidad de la

AR[18,19].

Los familiares de primer grado de consanguinidad, de pacientes con AR pueden desarrollar la enfermedad con una frecuencia cuatro veces mayor que la población general, y esto revela el papel de la predisposición genética en la aparición de la enfermedad. En este sentido, mapeos genéticos en diversas poblaciones han identificado la región HLA (Human leucocitary antigen -antígeno leucocitario humano-) como la relacionada con mayor evidencia en la aparición de AR. En Latinoamérica, los alelos HLA-DR4 *0401 y *0404 han sido asociados de manera uniforme con la AR[20]. Sin embargo, su fracción etiológica corresponde solo a una tercera parte de la susceptibilidad genética de la enfermedad, lo que indica que genes diferentes al HLA también están implicados en el desarrollo de AR[21].

Por otro lado, se ha encontrado que la presencia del alelo HLA-DR4 se ha asociado con AR progresiva, ya que estos pacientes presentan un mayor número de articulaciones inflamadas, mayores alteraciones radiológicas y valores de Health Assessment Questionnaire (HAQ -Cuestionario de evaluación de la Salud-) más altos[22]. Sin embargo, a pesar de que este gen puede predecir el curso más severo de la enfermedad, no presenta la especificidad suficiente para considerarlo clínicamente útil[23].

Un meta-análisis de 29 estudios, incluyendo uno en población latinoamericana y otro en española, y publicado en el 2000[24] presentó algunos hallazgos que pueden dar alguna claridad sobre la importancia del papel genético en la aparición y severidad de la AR. Entre los 3240 pacientes se encontró que el alelo HLA DRB1 *0401 es de alto riesgo, especialmente en las poblaciones caucásicas del Norte de Europa. Por su parte, los caucásicos del sur de Europa y los Asiáticos tienen una asociación con la presencia de erosiones que es dependiente de la frecuencia, en relación con el número de alelos asociados, mientras que la población mediterránea del Este no tiene asociaciones de importancia. (Nivel de evidencia I)[20].

CONCEPTOS CLAVES: En la actualidad la AR es una enfermedad que no se puede prevenir, y los factores desencadenantes no están completamente dilucidados; sin embargo, el género femenino, la edad avanzada, la historia genética de AR en la familia y el tabaquismo, se han identificado como posibles factores de riesgo.

1.4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA AR:

Aunque la causa de la AR es desconocida, se cree que en la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos, ambientales y hormonales interrelacionados entre sí[4]. De forma similar, el mecanismo patogénico de la AR es complejo y poco claro. Sin embargo, a continuación se presentan algunos aspectos relacionados con posibles factores de riesgo y células implicadas en la patogenia de la enfermedad.

1.4.1. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:

El componente genético es un factor que predispone a padecer la enfermedad, en esta dirección se ha demostrado que hasta un 66% de los pacientes que tienen AR, presentan anticuerpos HLA-DR4. Generalmente, la enfermedad se produce en una persona con una carga genética determinada y que le otorga cierta susceptibilidad para que una respuesta inmune, frente a un antígeno (Ag) sin determinar, genere una inflamación de la membrana sinovial y cause la destrucción del cartílago y de otras estructuras articulares.

1.4.2. MEDIADORES DE LA LESIÓN ARTICULAR:

Aunque es posible que los antígenos implicados en el desarrollo de la enfermedad no sean los mismos que la perpetúen, en la cronicidad del proceso, las células T cumplen un papel destacado. En este sentido, en la presentación del Ag por las respectivas células (CPA), los linfocitos T CD4+ son los receptores del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y, posterior al reconocimiento del Ag, la activación de los linfocitos T CD4+ genera la estimulación de diferentes citoquinas, con la consecuente liberación de interleuquina 2 (IL-2) y de interferón gama (INFγ) que hacen que los macrófagos sinoviales, se activen.

Los macrófagos activados generan la producción de diferentes citoquinas, entre las que se destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la interleuquina 1 (IL-1), que se comportan como mediadores de la inflamación crónica y la destrucción del cartílago. Efecto que se atribuye a la propiedad que tienen estas citoquinas de inducir la síntesis y proliferación de metaloproteasas, por los sinoviocitos, y de reclutar leucocitos en el sinovio, por medio de su efecto estimulador de la expresión de moléculas de adhesión (antígeno asociado la función leucocitaria tipo 1 -LFA-1- y la molécula de adhesión intercelular tipo 1- ICAM-1-) y de la síntesis de citoquinas quimiotácticas.

La IL-1, el TNFα y el IFNγ aumentan la actividad de las óxido nítrico sintasas, responsables de la síntesis de óxido nítrico (ON), y de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que ocasiona altos niveles de ON y prostaglandinas (PG), con todo esto se activan las metaloproteasas generando angiogénesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular del cartílago, como

proteoglicanos y colágeno tipo 2.

Además, el TNFα y la IL-1 estimulan la proliferación de la membrana sinovial, dando lugar a la formación de ***pannus***, inducen la diferenciación de los linfocitos B a células productoras de auto-anticuerpos, estimulan los hepatocitos para liberar interleuquina 6 (IL-6), factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF), factores de crecimiento mesenquimales, como el factor de crecimiento transformante β (TGFβ), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), lo que amplifica la respuesta inflamatoria y la destrucción articular[25,26], teniendo en cuenta además, que los linfocitos B no solo generan la producción de auto anticuerpos, si no que participan en otros mecanismos como la presentación de antígenos y la liberación de factores solubles como citoquinas proinflamatorias y metaloproteasas[27].

Es importante recordar que algunas citoquinas, como el GM-CSF, son capaces de inducir la síntesis de IL-1 y TNFα, generando mecanismos de retroalimentación basados en la síntesis de citoquinas que hacen que el proceso inflamatorio persista, aún en la ausencia de la acción de células T[25]. El grafico 1 esquematiza la patogénesis de la AR y los agentes involucrados.

Por su parte, en el liquido sinovial, los linfocitos y las células plasmáticas sintetizan inmunoglobulina G (Ig G), algunas de las cuales actuarían como anticuerpos anti-Ig G, debido a esto, se cree que la formación de complejos inmunes (Ig G y anti-Ig G), sumada a la presencia de anticuerpos antinucleares, serían los responsables de desencadenar la respuesta inmune, provocando la liberación de factores quimiotácticos y vasoactivos, que permiten la infiltración de neutrófilos, linfocitos y macrófagos hacia la membrana sinovial de la articulación. La estimulación de estas células inmunológicas provoca entonces, la liberación de citoquinas, entre las que se destacan el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα) y la interleuquina 1 (IL-1)[9].

CONCEPTOS CLAVES: El TNFα y la IL-1 hacen que los condrocitos liberen enzimas proteolíticas que destruyen la matriz del colágeno. La IL-1 es la que causa principalmente la destrucción articular, estimulando la actividad de los osteoclastos, favoreciendo de esta manera la resorción ósea y la destrucción del cartílago.

De forma más prominente que otras citocinas, la IL-6 media potentes acciones sistémicas en órganos distantes de su origen local inflamatorio. Las más específicas afectan la hematopoyesis y la síntesis hepática de reactantes de fase aguda. Su potente actividad proinflamatoria y de destrucción articular, junto con su implicación en la inmunorregulación de linfocitos T y B, hace que actualmente esta citoquina sea diana terapéutica en el tratamiento de la AR.

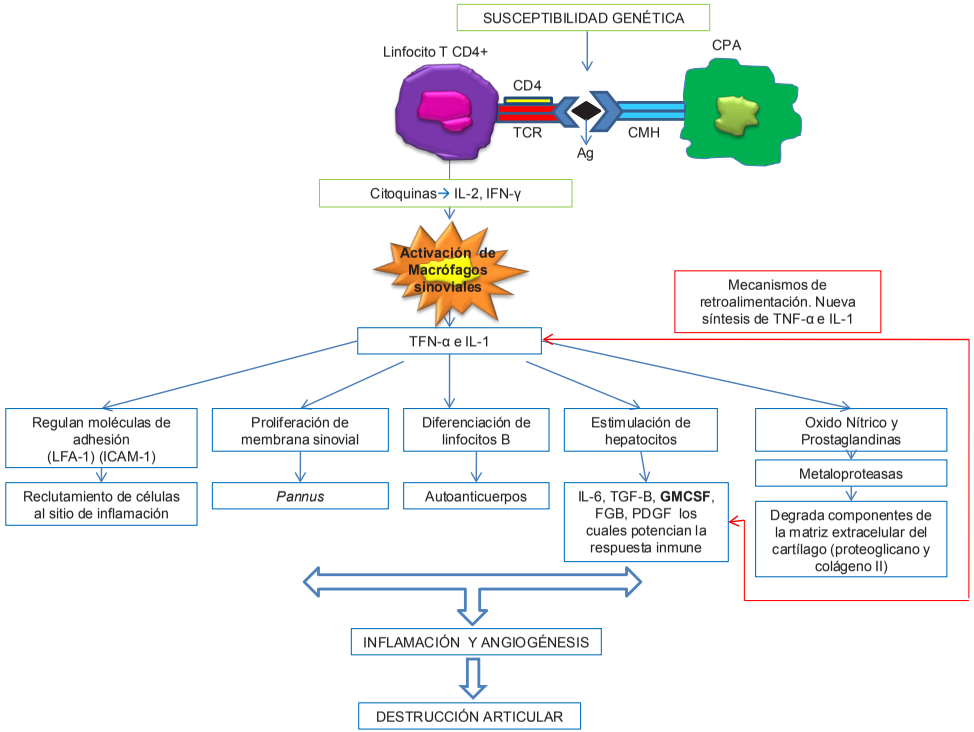

Gráfico 1. Patogénesis de la AR: la susceptibilidad genética, como factor que predispone a la enfermedad, genera la activación de los linfocitos T CD4, éstos, a su vez, causan la producción de IL-2 e IFNγ, los cuales activan los macrófagos sinoviales, los que a su vez estimulan la producción de TNFα e IL-1. Estas citoquinas producen: (1) la regulación de moléculas de adhesión (LFA-1- ICAM-1) y, con ello, el reclutamiento de células al lugar de inflamación, (2) Proliferación de membrana sinovial y con ello la formación de Pannus, (3) diferenciación de linfocitos B en células productoras de auto-anticuerpos, (4) estimulación de hepatocitos con la consecuente liberación de células que potencian la respuesta inmune (IL-6, TGF-B, GMCSF, FGB, PDGF), (5) liberación de oxido nítrico y prostaglandinas con la consecuente generación de metaloproteasas que degradan los componentes de la matriz extracelular del cartílago. Además por mecanismos de retroalimentación se puede generar nuevamente la nueva síntesis de TNFα- e IL-1, finalmente estos mecanismos causan inflamación y angiogénesis con posterior destrucción articular.
CPA: célula presentadora de antígeno; Ag: Antígeno; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; IL-17: interleuquina 17; IFNγ: Interferón gamma; TNFα-: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1: interleuquina 1; LFA-1: antígeno asociado la función leucocitaria tipo 1: ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1; IL-6: interleuquina 6; GMCSF: factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas; TGFβ: factor de crecimiento transformante β; FGB: factor de crecimiento fibroblástico; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.

1.4.3. FACTOR EXTERNO AL ORGANISMO:

Debido a la distribución mundial de la enfermedad, se cree que el factor desencadenante de la AR es un microorganismo. Aunque no se tiene certeza del agente implicado, se sospecha del virus de Epstein-Barr, Parvovirus, Micobacterias, Borrelia, Mycoplasma, Citomegalovirus y el virus de la Rubeola. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual el microorganismo podría desencadenar la artritis aún es desconocido y es tema de controversia[4,9].

CONCEPTOS CLAVES: Debido a que en la mayoría de pacientes aparecen reacciones autoinmunes contra el colágeno tipo 2 (sustancia proteínica del cartílago) y que el virus de Epstein-Barr y el colágeno tipo 2 tienen estructuras similares, el virus de Epstein-Barr es el microorganismo más opcionado. La respuesta inmune causada por este virus, podría afectar el cartílago articular rico en colágeno tipo 2 y por ende provocar su destrucción.

1.4.4. JERARQUIZACIÓN DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN Y DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Los mecanismos implicados en la patogenia de la AR se podrían ordenar, acorde con el momento de su participación, aunque no de forma estricta, debido a que en cualquier fase de la enfermedad puede haber solapamiento. En este sentido, si se asume aparición en forma de pirámide, en la base se podrían ubicar los factores que se comportan como antígenos (factores ambientales) o los que favorecen la respuesta inmunológica (factores genéticos de susceptibilidad). Estos factores se caracterizan por la limitación actual para ser intervenidos farmacológicamente; sin embargo, una mayor comprensión de los mismos facilitaría la utilización de medidas preventivas a futuro. En el peldaño siguiente se podría ubicar la interacción entre la CPA y las células T que inician la respuesta autoinmune; posteriormente se encuentra la diferenciación de linfocitos B en células productoras de auto-anticuerpos. A continuación, se ubicarían las citoquinas principales en la respuesta inflamatoria (IL-1, TNFα y IL-6), generadas gracias a la activación de los macrófagos, seguidas por los mecanismos de reclutamiento celular que llevan a la destrucción de la articulación[25] y finalmente se ubicaría la inflamación y el dolor. En este sentido si con el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), se logra disminuir la actividad de la misma, los medicamentos modificadores de los

síntomas como los antiinflamatorios podrían utilizarse en menor medida e incluso podrían no ser necesarios.

El gráfico 2, intenta realizar una representación de estos factores y se presentan algunas de las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la AR.

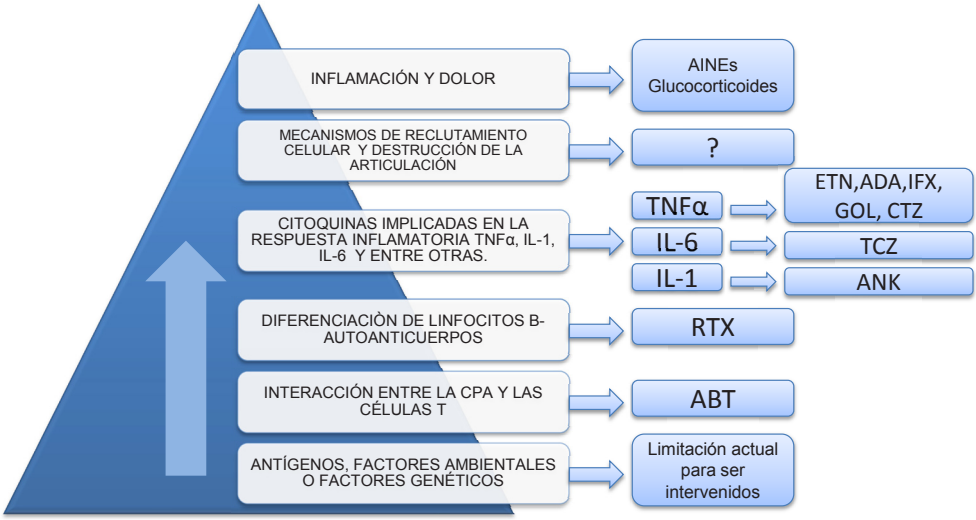

Gráfico 2. Jerarquización de los factores relacionados con la aparición y desarrollo de la Artritis reumatoide y algunas de las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento. La AR es desencadenada, ya sea, por un antígeno, factores ambientales o factores genéticos. Sin embargo, en la actualidad este mecanismo presenta limitación para ser intervenido. Estos factores causan la interacción entre las CPA y las células T (sitio de acción del ABT), posteriormente se da la diferenciación de los linfocitos B en auto-anticuerpos (sitio de acción del RTX), con todo esto se presenta la estimulación de diferentes citoquinas, entre ellas el TNFα (sitio de acción del ETN, ADA e IFX, GOL, CTZ), la IL-6 (sitio de acción del tocilizumab) y la IL-1 (sitio de acción de la ANK). Finalmente si no se logra controlar la actividad de estas células y citoquinas, se producirá inflamación y dolor, controladas por medicamentos modificadores de los síntomas como los AINEs y los glucocorticoides. CPA: célula presentadora de antígeno; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1: interleuquina-1; IL-6: interleuquina-6; RTX: Rituximab; ABT: Abatacept; ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; ANK: Anakinra; TCZ: Tocilizumab; GOL: Golimumab; CTZ: Certolizumab[25].

CONCEPTOS CLAVES: Se podría teorizar que, las intervenciones terapéuticas en la base de la pirámide tendrán una mayor posibilidad de alcanzar remisiones más duraderas y de modificar el curso de la AR. Por su parte, las intervenciones en las etapas finales de la aparición de la enfermedad, aunque tienen un efecto de acción más rápido, podrían tener escaso efecto en la remisión de la enfermedad y requerirían ser utilizadas de forma crónica.

Para un mejor entendimiento de este proceso, el gráfico 3 ilustra la patogénesis de la AR y los principales sitios de acción de los medicamentos modificadores de la enfermedad utilizados en el tratamiento de la AR.

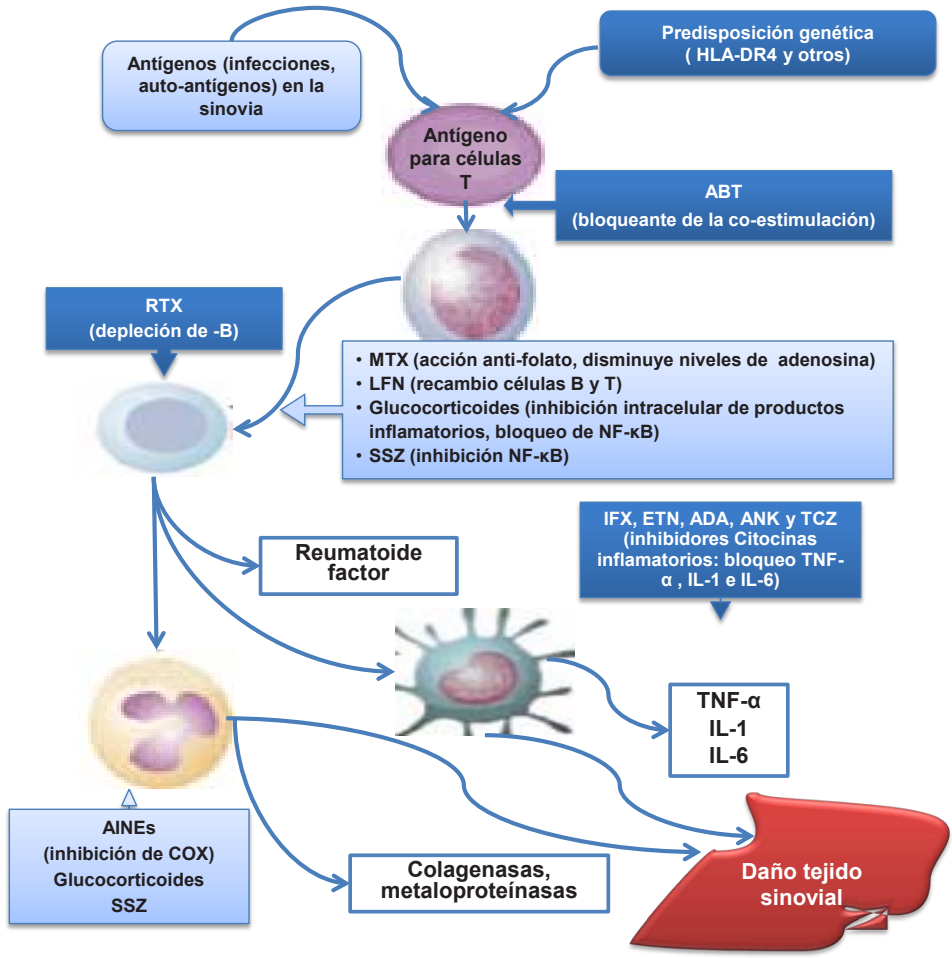

Gráfico 3. Patogénesis de la artritis reumatoide y sitios de acción de los medicamentos utilizados en el tratamiento. HLA-DR4: Human Leucocitary Antigen (Antígeno leucocitario humano); ABT: Abatacept; RTX: Rituximab; MTX: Metotrexato; LFN: Leflunomida; SSZ: Sulfasalazina; IFX: Infliximab; ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab; ANK: Anakinra; TCZ: Tocilizumab; TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-1: Interleuquina 1; IL-6: Interleuquina 6; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; COX: Ciclooxigenasa; NF-KB: factor de transcripción KB. Tomado y modificado de G.P Arthur, D.I John, L.M Derek. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009; 23:37–48[28].

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se menciono antes, la AR es una enfermedad caracterizada por un proceso de dolor, rigidez e inflamación crónica, de curso lento y que afecta principalmente las articulaciones proximales de manos y pies, pero que también afecta articulaciones como muñecas, codos, rodillas y tobillos. Sin embargo, la enfermedad puede causar diferentes manifestaciones extraarticulares que cambian el pronóstico de la enfermedad[9,29].

CONCEPTOS CLAVES: Los signos y síntomas que caracterizan las manifestaciones clínicas de la AR incluyen principalmente rigidez matinal (30-60 minutos); artritis de tres o más articulaciones incluyendo las de las manos (muñeca, metacarpo-falángicas o inter-falángicas); afectación simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide (FR) positivo.

A continuación se relacionan las principales manifestaciones extraarticulares en pacientes con AR.

- Nódulos reumatoides.
- Compromiso pulmonar: presente en más de 60% de los pacientes al realizar pruebas específicas de laboratorio (difusión de monóxido de carbono –CO-) o de imagen (tomografía axial computarizada –TAC- de tórax de alta resolución). Sólo el 10% de los pacientes tienen manifestaciones clínicas atribuibles a este compromiso. En orden de frecuencia se destaca pleuritis (derrame pleural), neumonitis y bronquiolitis obliterante.
- Angeítis (inflamación de los vasos principalmente sanguíneos o linfáticos) de pequeños vasos: púrpuras, úlceras isquémicas cutáneas, neuropatía periférica.
- Escleritis, conjuntivitis y uveítis.
- Compromiso hematológico: anemia de la enfermedad crónica (normocítica)
- Síndrome de Felty: corresponde a una Artritis Reumatoide con angeítis, linfoadenopatía, esplenomegalia y leucopenia.
- Pericarditis y endocarditis.
- Compromiso renal: glomerulitis, glomerulonefritis focal y segmentaria.

- Amiloidosis secundaria (trastorno en el cual las fibras de proteínas se depositan en tejidos y órganos, causándoles daño).
- Osteoporosis: aunque su inicio es variable, se encuentra presente durante el curso de la enfermedad en todos los pacientes.
- Fibromialgia: presente entre un 25% – 30% de los pacientes con AR, se caracteriza por dolor generalizado en tejidos blandos y más de 11 puntos sensibles.
- Síndrome de sjogren: inflamación y atrofia de las glándulas que producen las lágrimas, saliva, jugos digestivos o flujo vaginal (20 – 30%).

CONCEPTOS CLAVES: Las manifestaciones extraarticulares pueden estar asociadas a la patogenia de la enfermedad (a nivel de la membrana sinovial), a la hiperestimulación inmune, a la AR como tal o a la inmunosupresión y la actividad inflamatoria persistente.

1.6. CURSO CLÍNICO

Durante el curso clínico de la AR se presentan tres fases de inflamación que si no logran ser controladas, finalmente causan la destrucción de la articulación y sus componentes (Gráfico 4). A continuación se describe este proceso.

1.6.1. **FASES DE LA INFLAMACIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE:**

a) Fase de inflamación de la membrana sinovial y peri sinovial: el estroma sinovial se edematiza, generando proyecciones vellosas hacia la cavidad sinovial, los sinoviocitos proliferan y se proyectan de 6 a 9 capas (normalmente se proyectan de 1-3 capas), posteriormente, se produce la infiltración de linfocitos, macrófagos, monocitos y células plasmáticas. Con esto, se produce el daño de pequeños vasos, generándose trombosis y hemorragias perivasculares, con la consecuente generación de microfocos de necrosis.

b) Fase de proliferación del Pannus: cuando la inflamación avanza y persiste, se desarrolla un tejido granuloso, denominado ***Pannus***, el cual se extiende sobre la superficie articular causando la vascularización del cartílago, la destrucción de este y

la de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso). Por tanto, es en esta fase que comienza la destrucción del cartílago, ya sea por la formación del Pannus o por la proliferación de enzimas proteasas, colagenasas y proteolíticas.

c) **Fase de fibrosis y anquilosis:** en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, el Pannus se convierte en tejido fibrótico, causando la deformación y destrucción articular. Con la desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular, se produce la anquilosis o inmovilización de la articulación[9,30].

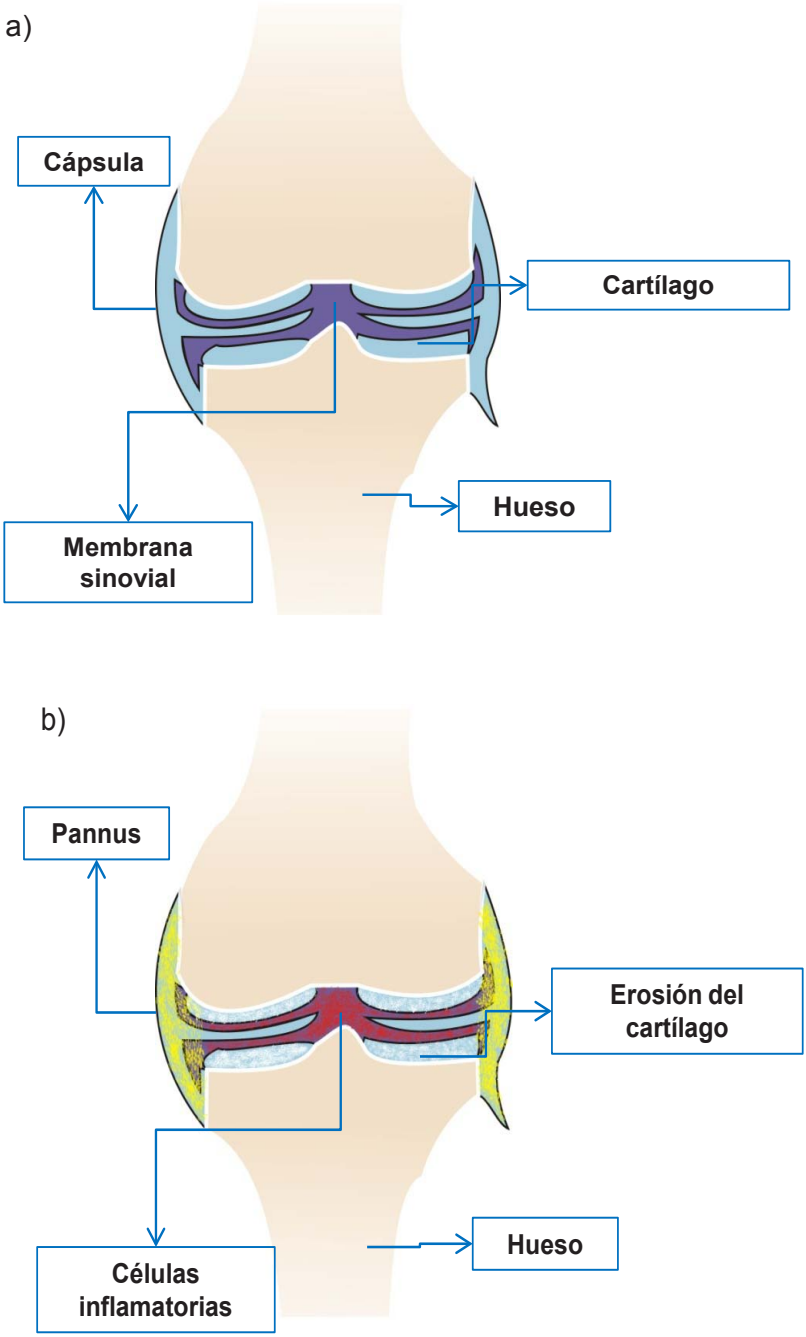

Gráfico 4. Estructura de la articulación, a) Articulación normal; b) Articulación con artritis reumatoide, células inflamatorias y daño de los componentes articulares.

1.7. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD:

La identificación de la AR es esencialmente clínica. En la mayoría de los casos, los pacientes consultan al médico por dolor, inflamación y rigidez (usualmente simétrica) de grandes y pequeñas articulaciones. Estas características, limitan sus funciones normales y su capacidad funcional. Como se mencionó al inicio de la guía, estas manifestaciones suelen ir acompañadas de síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y anorexia[2].

1.7.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1987 el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology -ACR-), definió el diagnóstico médico de la AR basado en 7 criterios básicos (Tabla 3), donde 5 de los criterios son de carácter clínico y los otros 2 son de laboratorio. Teniendo en cuenta estos criterios, el médico establece que un paciente tiene AR si presenta por lo menos 4 de los 7 criterios del ACR, teniendo en cuenta que los 4 primeros criterios deben permanecer por lo menos durante 6 semanas. Estos criterios permiten clasificar los pacientes con AR establecida. Sin embargo, en los casos de AR temprana, es posible que estos criterios no se cumplan[31,32].

Criterios básicos del ACR para el diagnostico de AR (1987)	
1. Rigidez matutina	Rigidez de la articulación o alrededor de la misma con una duración mínima de una hora.
2. Sinovitis en 3 o más articulaciones	Inflamación de 3 o más articulaciones (IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF derechas e izquierdas).
3. Artritis que afecte las articulaciones de las manos	Al menos 1 área afectada en muñecas, MCF o IFP
4. Afectación simétrica de las articulaciones	Afección de la articulación en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Abultamientos subcutáneos, ubicados sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares.
6. Factor reumatoide (FR)	Detectado por un método en el que se encuentra resultado positivo < 5% de los controles normales.
7. Cambios radiológicos	En las radiografías de manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxtaarticular).

Tabla 3. Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de la AR (1987). IFP Interfalángica proximal; MCF Metacarpofalángica; MTF Metatarsofalángica.

Estos criterios están bien aceptados como punto de referencia para la definición de la enfermedad; Sin embargo, tienen una limitación significativa en la diferenciación de pacientes con AR establecida de aquellos que tienen una combinación de otros diagnósticos reumatológicos definidos. Por lo tanto, no son útiles en el objetivo de identificar pacientes que se beneficiarían de la intervención temprana eficaz. De hecho, con las terapias modernas, el objetivo es impedir que los pacientes evolucionen al estado de enfermedad crónica erosiva que se ejemplifica en los criterios de 1987 al incluir cambios radiológicos establecidos. Debido a esto, en el 2010 el ACR y la EULAR desarrollan un nuevo enfoque para la clasificación de la AR (Tabla 4). Este nuevo sistema de clasificación redefine el paradigma actual de de la AR, centrándose en las características de las etapas tempranas de la enfermedad que se asocian con enfermedad erosiva y/o persistente, en lugar de definir la enfermedad por sus características en etapas tardías[33.] .

Criterios de clasificación de AR del colegio Americano de reumatología (ACR) y la liga Europea contra el reumatismo (EULAR) 2010.	
Población objeto; Los pacientes deben ser evaluados si:	
1	Al menos 1 articulación con sinovitis definida clínicamente (Inflamación).
2	La sinovitis no es explicada por otra enfermedad.*
Criterios de clasificación para AR: Algoritmo de puntuación basado en la suma de las puntuaciones de las categorías A-D. Es necesaria una puntuación ≤ 6/10 para la clasificación de un paciente con AR definida. &	**Puntaje**
A. Implicaciones articulares. #	
1 articulación grande. +	0
2-10 articulaciones grandes.	1
1-3 articulaciones pequeñas^ (con o sin afección de articulaciones grandes).	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afección de articulaciones grandes).	3
> 10 articulaciones (por lo menos una articulación pequeña).	5
B. Serología ** (Por lo menos es necesario 1 resultado de la prueba para la clasificación).	
FR y Anti-CCP negativos.	0
FR positivo-bajo o Anti-CCP positivo-bajo.	2
FR positivo-alto o Anti-CCP positivo-alto.	3
C. Reactantes de fase aguda (por lo menos es necesario 1 resultado de la prueba para la clasificación).	
PCR y VSG normales.	0
PCR o VSG fuera del valor normal.	1
D. Duración de los síntomas.	
< 6 semanas	0
≤ 6 semanas	1

Tabla 4: Criterios de clasificación de AR del colegio Americano de reumatología (ACR) y la liga Europea contra el reumatismo (EULAR) 2010. AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; Anti-CCP: anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

* Los diagnósticos diferenciales varían entre los pacientes, pero pueden incluir condiciones tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica, y la gota.

& Aunque los pacientes con una puntuación <6/10 no pueden clasificarse con AR, su condición puede ser reevaluada y los criterios pueden cumplirse con el tiempo.

La afectación articular se refiere a cualquier articulación hinchada o dolorosa en el examen, que puede ser confirmado por imágenes que evidencien la sinovitis. Las articulaciones interfalángicas distales, las primeras articulaciones metacarpofalángicas y las primeras metatarsofalángicas están excluidas de la evaluación.

\+ "Articulaciones grandes" se refiere a los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

^ "Articulaciones pequeñas" se refiere a las articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales, de la segunda a la quinta articulación metatarsofalángica, articulaciones interfalángicas del pulgar, y las muñecas.

** Negativa se refiere a que los valores en UI (unidades internacionales) son menores o iguales al límite superior normal (LSN) para el laboratorio; positivos-bajo se refiere a que los valores en UI son más altos que el LSN, pero ≤ 3 veces el LSN del para el laboratorio; positivo-alto se refiere a que los valores de UI son >3 veces el LSN para el laboratorio. Cuando solo está disponible la información del factor reumatoide (FR) como positivo o negativo, el resultado positivo debe ser clasificado como de positivo-bajo.

Teniendo en cuenta los criterios de clasificación establecidos, es importante anotar, que todo paciente con diagnóstico establecido de AR, debe iniciar su tratamiento específico en un periodo no mayor a un mes (Recomendación grado A)[17].

CONCEPTOS CLAVES: Una vez establecida la presencia de AR, el reumatólogo debe establecer si la enfermedad está activa o no en ese momento. Adicionalmente, debe explicar al paciente el significado de la enfermedad, pasando por un periodo de adaptación, que incluya a las personas de su entorno.

1.7.1.1. PRUEBAS DE LABORATORIO

En la evaluación inicial del paciente se deben incluir exámenes o pruebas que permitan establecer el estado actual del paciente y de los órganos que podrían ser afectados con el tratamiento de la enfermedad o con el curso de ésta. Entre estos exámenes se destacan: factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma, transaminasas, albumina sérica, creatinina sérica, citoquímico de orina, radiografía de tórax y demás exámenes que el médico considere necesarios[31]. Estos exámenes, una vez definido e iniciado el tratamiento, se convierten en parámetros cuantificables que permiten realizar seguimiento y valoración de la efectividad, seguridad de la farmacoterapia, y por tanto, del logro de los objetivos terapéuticos.

En general, en el caso de la AR no se dispone de una prueba diagnóstica específica. Sin embargo, el FR es positivo en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con AR. Aunque el FR corresponde a anticuerpos que reaccionan con la fracción constante (Fc) de la molécula de la Inmunoglobulina G (Ig G), las pruebas más utilizadas detectan el FR tipo Inmunoglobulina M (Ig M)[34]. En este sentido, durante la identificación del problema de salud, el seguimiento de los niveles de FR es un parámetro clave.

CONCEPTOS CLAVES: El FR está presente en el 70%-80% de los pacientes con AR, sin embargo, también puede estar presente en el 20% o 70% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjogren, respectivamente. Además, el FR puede estar en un 5%-10% de la población general sana (generalmente tras una transfusión, y en familiares de pacientes con la enfermedad), al igual que en otros problemas de salud, tales como: hepatopatías crónicas, sarcoidosis, fibrosis pulmonar intersticial, tuberculosis, hepatitis B, mononucleosis infecciosa, sífilis, lepra, endocarditis bacteriana, leishmaniosis visceral y paludismo.

1.7.1.2. AUTOANTICUERPOS

En la AR han sido descritos varios tipos de auto-anticuerpos, entre los cuales se encuentran auto-anticuerpos Artritis Reumatoide 33 (Rheumatoid Arthritis 33 -RA-33), anticuerpos anti-proteína Sa, anticuerpos anti-filagrina, anticuerpos anti-calpastatina, anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP).

En la práctica clínica diaria, la detección de la mayoría de estos auto-anticuerpos es limitada, debido a la dificultad para su realización y estandarización. Sin embargo, en la identificación de la AR, es conveniente, debido a su especificidad, identificar los anti-CCP, que son anticuerpos tipo IgG dirigidos contra péptidos de la membrana sinovial y son de gran utilidad en AR seronegativas (FR negativo).

La citrulina es un aminoácido inusual que se genera por la modificación enzimática del residuo de la arginina. En células de mamífero se han descrito sólo tres proteínas citrulinadas. Aunque ninguna de ellas se expresa en el tejido sinovial sano, se ha demostrado su presencia en el paso final de otros procesos como la apoptosis celular. La fibrina presente en el tejido sinovial sufre procesos de citrulinación, y podría explicar la localización de células productoras de fibrina y citrulina en el tejido sinovial inflamado en pacientes con AR[35].

Generalmente, los anti-CCP son muy específicos (aproximadamente 98%) y tienen una buena sensibilidad (68%-75%). Sin embargo, en los pacientes con AR indiferenciada de inicio reciente, la sensibilidad aún no está bien establecida, pero puede ser <14%. Por tal motivo, un resultado negativo para anti-CCP no descarta el diagnóstico de AR, mientras que un resultado positivo para estos auto-anticuerpos, aumenta la probabilidad de que el paciente tenga AR o la desarrolle

posteriormente[36,37,38].

CONCEPTOS CLAVES: Los anti-CCP parecen ser un buen marcador pronóstico entre la AR erosiva y la no erosiva. En este sentido, los pacientes con estos auto-anticuerpos positivos desarrollan un mayor daño radiológico en comparación con los pacientes con anti-CCP negativo. Estos auto-anticuerpos deben solicitarse en pacientes con FR negativo y en los que se sospeche AR (nivel de evidencia III).

1.7.1.3. AYUDAS RADIOGRÁFICAS:

Las ayudas radiográficas siguen siendo muy utilizadas para evaluar los pacientes con AR; siendo útiles para establecer el diagnóstico, evaluar el curso y el pronóstico de la enfermedad[11]. Durante el primer año, las erosiones radiográficas se identifican en un 15% a 30% de los pacientes, mientras que a los dos años se ven en casi un 90% de los pacientes[39].

La disponibilidad y el bajo costo son las principales ventajas de las ayudas radiográficas convencionales. Además, son un método estandarizado que permite almacenar las imágenes y revalorarlas con el tiempo. Por su parte, la incapacidad de detectar lesiones articulares tempranas es una sus principales desventajas. Por ello, las imágenes obtenidas con otras técnicas, como la ecografía –ECO- (También conocida como Ultrasonografía –US-) y la resonancia magnética -RM-, han evidenciado las limitaciones de la radiología convencional en la valoración de las alteraciones de los tejidos blandos (blanco principal en la AR).

La ECO o US tiene la ventaja de detectar inflamación con mayor facilidad y, por tanto, el daño articular de manera temprana, lo que permite confirmar el diagnóstico y evaluar la efectividad del tratamiento en la disminución de la progresión radiológica. Adicionalmente, debido a que permite acceder a un mayor número de planos articulares y realizar una exploración más amplia, si se acoplan con la técnica de power doppler, permiten: (1) localizar el aumento de vascularización sinovial relacionada con la actividad inflamatoria, y (2) detectar erosiones más fácilmente que la radiografía convencional[11]. Sin embargo, su desventaja es que no tiene una buena estandarización y la calidad del examen depende en gran medida del operador y del óptimo uso del equipo.

Por otro lado, la RM tiene la ventaja de mostrar simultáneamente todos los componentes de la articulación y de ser más sensible en la detección de la inflamación y la destrucción articular. No obstante, debe tenerse en cuenta el aspecto económico, el cual dificulta el acceso a este método diagnóstico.

Otras técnicas incluyen la tomografía axial computarizada (TAC) y la gammagrafía ósea. La TAC es superior a la radiología convencional, pero no tiene mejor resolución en los tejidos blandos que la US y la RM[41].

CONCEPTOS CLAVES: Técnicas como la radiografía convencional (Rx), la ecografía o Ultrasonografía y la resonancia magnética, son de gran ayuda en el diagnóstico de la enfermedad y permiten evaluar y seguir la respuesta de los pacientes con AR en cuanto a la actividad de la enfermedad y su pronóstico. Por su parte la tomografía axial computarizada y la gammagrafía ósea son poco útiles en el diagnóstico de la AR.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

"Sólo aquellos que se arriesgan a ir muy lejos, pueden llegar a saber lo lejos que pueden ir"

T.S. Elliot

2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

2.1. BENEFICIOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN UNA UNIDAD DE ATENCIÓN A PACIENTES CON AR

La implementación de programas de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en Colombia[42,43,44], ha mostrado de una parte, beneficios para el Sistema de Salud e impactos importantes sobre el cumplimiento de las metas terapéuticas y en la reducción de los problemas de inseguridad con el mal uso de los medicamentos, así mismo se disminuyen las tasas de fracaso terapéutico, creando una cultura muy importante sobre el uso adecuado de los medicamentos. En este sentido la idoneidad y conocimiento del profesional farmacéutico le ofrecen la oportunidad en el campo asistencial de crear una cultura sobre el buen uso de los medicamentos y de integrarse a los equipos inter y multidisciplinarios de atención integral en salud.

Las instituciones que manejan servicios y unidades de atención hospitalaria o ambulatoria de pacientes con enfermedades reumáticas se benefician de manera directa de programas de SFT, la optimización del recurso humano, el fortalecimiento de sus equipos de trabajo, el mejoramiento del servicio prestado, los niveles de satisfacción de los usuarios, el control de los pacientes, la minimización de los fallos terapéuticos y de las interacciones medicamentosas adversas, la disminución de las hospitalizaciones, consultas ambulatorias o de urgencias por problemas de inefectividad o por problemas de seguridad, entre otras, son indicadores de la gestión en salud que se van a impactar positivamente.

No obstante, el beneficiario más importante de un programa de SFT es el paciente. En este caso el paciente con AR, puesto que más tiempo puede estar libre de síntomas y de eventos indeseados asociado a la medicación, mejora su percepción de la realidad y su calidad de vida, así mismo, su interacción con el medio social y con su entorno. Se mejora el cumplimiento con la terapia y la adherencia a la misma, aprende a utilizar los medicamentos de una manera más comprometida y conoce mejor su enfermedad.

Estos aspectos anotados son relativamente fáciles de medir, pero existen un sin número de beneficios intangibles que apuntan a la mejoría de las relaciones interpersonales, del entorno productivo, laboral y económico de los pacientes, como también al bienestar físico y social de los pacientes para que alcancen sus propias metas.

2.2. ASPECTOS GENERALES

En general, la problemática de los medicamentos se relaciona con la oferta, los costos, la demanda, los errores de medicación (la forma como se prescriben, dispensan, administran y usan), con los resultados buscados y con los efectos no deseados sobre el estado de salud del paciente o la comunidad. Aspectos que se vienen trabajando con la participación del farmacéutico, mediante la identificación, prevención y resolución de los problemas relacionados con los resultados (Resultados Negativos Asociados a los Medicamentos -RNM-) y con el proceso de uso de los medicamentos (Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos-PRUM), considerados como Problemas Relacionados con Medicamentos –PRM- en España[45]). En este sentido, dicha labor se convierte en el objetivo central del SFT, bien sea en el ámbito hospitalario o ambulatorio. Por ello, en el marco del concepto de la Atención Farmacéutica, el SFT es una vía para que el farmacéutico contribuya a la utilización efectiva, segura y económica de los medicamentos y al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, dentro del proceso de atención en salud, cumpliendo con las funciones básicas de informar y educar al paciente, y realizar el seguimiento de los resultados alcanzados con la farmacoterapia.

La realización de actividades de Atención Farmacéutica[46], en especial el SFT, requiere, como mínimo, del entendimiento y aplicación de los conceptos y orientaciones establecidas en el Consenso español sobre Atención Farmacéutica[47], el Documento de Consenso FORO de Atención Farmacéutica[48], el Segundo Consenso de Granada sobre PRM[49], el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM[45], y en el Método Dáder[50,51,52]. Entre estas publicaciones, resulta pertinente destacar los siguientes aspectos:

- **Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación[45]. Este término podría considerarse equivalente al de Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos (PRUM), definido en la legislación de Colombia[53], los cuales se entienden como causas prevenibles de RNM, asociadas a errores en la medicación (prescripción, dispensación, administración ó uso por parte del paciente o encargado de su cuidado), incluyendo las falencias y deficiencias en el Sistema de Suministro de medicamentos, asociados principalmente a la ausencia en los Servicios Farmacéuticos de procesos de gestión técnico-administrativos que garanticen la existencia de medicamentos necesarios, efectivos, seguros, que cumplan con criterios de

calidad establecidos y con la documentación e información suficiente, actualizada y clara para su utilización correcta.

- **Clasificación de los PRUM:** Dependiendo del momento y de la fase del proceso de uso (cadena terapéutica) en que se puedan presentar, los PRUM pueden ser de 6 tipos (Gráfico 5).

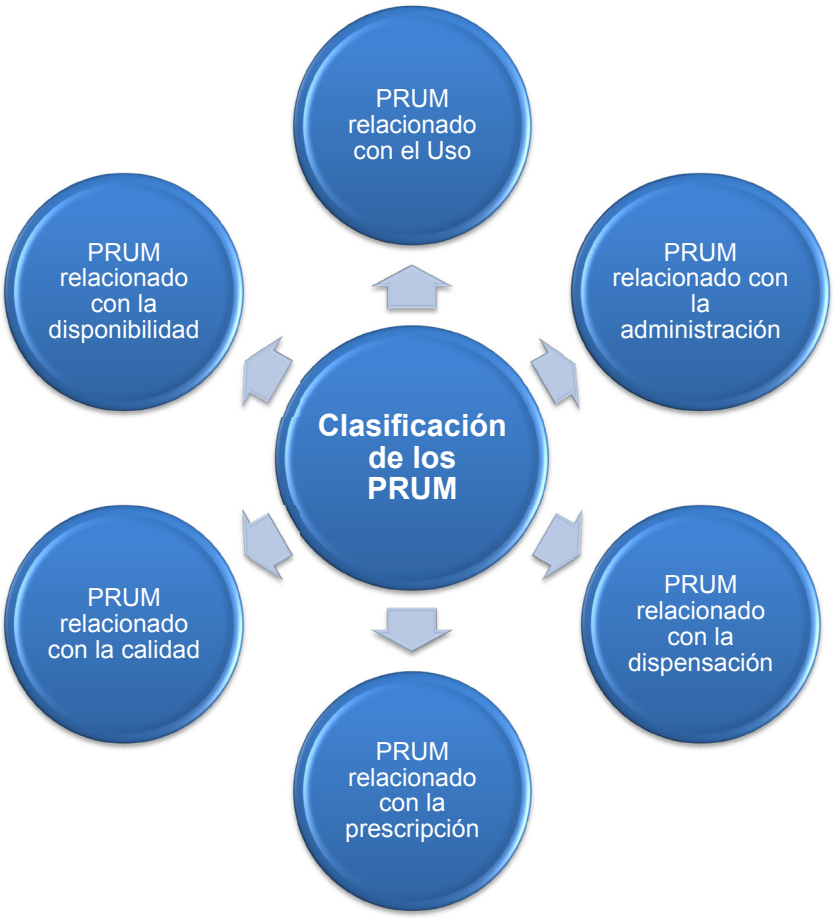

Gráfico 5. Clasificación de los problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM) dependiendo del momento y de la fase del proceso de uso (cadena terapéutica) en que se puedan presentar.

Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM): resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos[45].

- **Clasificación de los RNM:** La clasificación de los RNM se fundamenta en las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: necesaria, efectiva y segura; a partir de las cuales el Tercer Consenso de Granada establece los siguientes RNM (Gráfico 6).

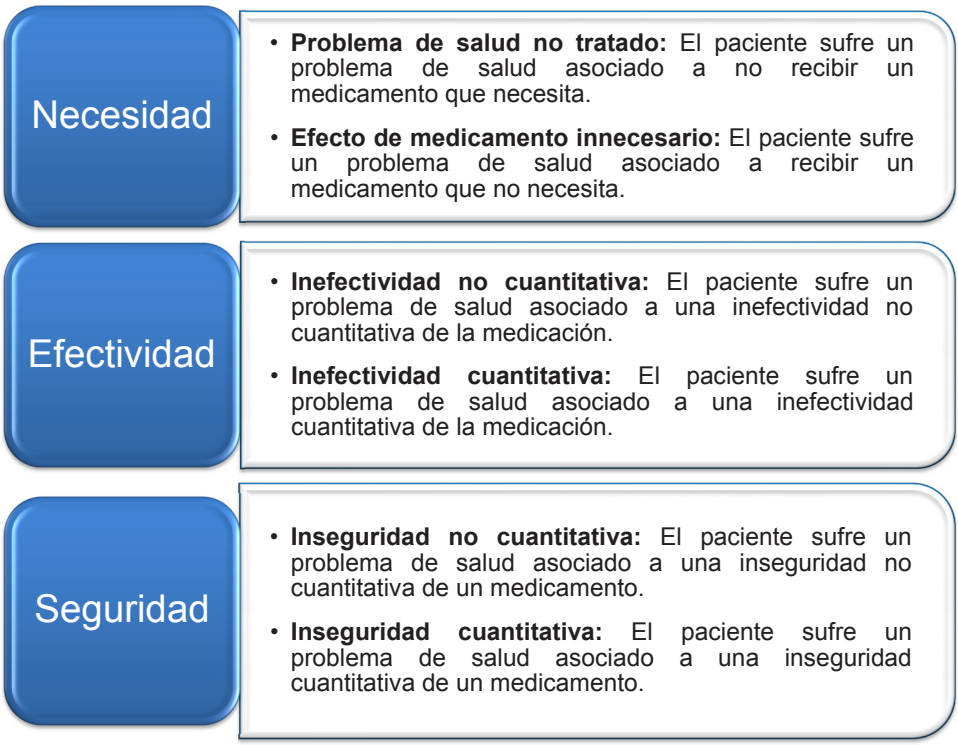

Gráfico 6. Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) de acuerdo al tercer consenso de granada.

"ATENCIÓN FARMACÉUTICA es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades[45] Más recientemente, se ha establecido que la "Atención Farmacéutica es la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico. Esta participación implica la cooperación con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, así como su intervención en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades[47].

CONCEPTOS CLAVES: con la implementación de programas de SFT a pacientes con AR, el farmacéutico contribuye a la obtención de mejores resultados terapéuticos y por ende coopera con las funciones del médico y los demás profesionales de la salud, en la mejora de la calidad de vida del paciente y de su familia.

2.3. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y MÉTODO DÁDER

2.3.1. **CONCEPTO**

El SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT) es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM) (PRUM en el caso de Colombia), y la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Con este servicio se busca alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando[44]. De esta definición de SFT es preciso se consideren ciertos aspectos[45]:

- El SFT aborda de manera global todos los problemas de salud y los medicamentos que utiliza el paciente, centrándose en la valoración de la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia. Por ello, debe ser un servicio donde el farmacéutico debe priorizar los casos en los que considere que un paciente, por sus características clínicas, requiere de una evaluación y seguimiento más cercano de los resultados que se buscan con la utilización de

la farmacoterapia, o existe un alto riesgo de la presentación de efectos no deseados. En este sentido, los pacientes con problemas de salud crónicos son uno de los grupos de pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentación de RNM o PRUM.

- La detección, prevención y resolución de RNM requiere de la valoración y evaluación continuada de los efectos de los medicamentos que utiliza el paciente. Por ello, el SFT es una actividad clínica, en la que el farmacéutico debe detectar (identificar) cambios en el estado de salud del paciente atribuibles a la utilización de la farmacoterapia. Función que requiere de la definición y valoración de variables clínicas (síntomas, signos, eventos clínicos, mediciones metabólicas o fisiológicas) que permitan determinar si la farmacoterapia es necesaria, efectiva y/o segura, idealmente de forma cuantitativa[54].

- La realización del SFT requiere de la colaboración e integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinario de salud que atiende al paciente. Dentro de este equipo, el farmacéutico debe conocer y definir su rol y limitaciones, en el manejo y cuidado de los problemas de salud, aportando cuando lo crea conveniente, su juicio clínico desde la perspectiva del medicamento.

- El SFT debe proveerse de forma continuada y, por tanto, el farmacéutico debe cooperar y colaborar con el paciente durante el tiempo que lo requiera. Para ello debe centrarse, además de la prevención o resolución de los RNM, en el tratamiento integral de los problemas de salud del paciente. Para intentar prolongar su continuidad en el tiempo, en el SFT debe diseñarse de un plan de actuación para preservar o mejorar el estado de salud del paciente, así como para evaluar de forma continua los resultados de las intervenciones realizadas para alcanzar tal fin.

- El SFT se realiza de forma sistematizada y se ajusta a unas directrices o pautas coherentes y relacionadas entre sí, con el objetivo de mejorar o mantener el estado de salud del paciente. El SFT necesita del diseño y desarrollo de procedimientos (métodos), fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezcan un modo estructurado y ordenado de actuar, centren el trabajo (intervención) del farmacéutico y aumenten la probabilidad de éxito de la intervención.

- El SFT debe realizarse de forma documentada y, por tanto, requiere que el farmacéutico adopte un papel activo en el diseño y elaboración de sistemas de registro que le permitan documentar su actividad y asumir la responsabilidad correspondiente.

CONCEPTOS CLAVES: Durante el SFT, una de las funciones fundamentales del farmacéutico, como profesional de la salud experto en medicamentos, es ayudar a la prevención de los riesgos iatrogénicos evitables y a mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos mediante el seguimiento farmacoterapéutico, dando respuesta a la necesidad social existente y que demanda ser atendida.

2.3.2. MÉTODO DÁDER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El método Dáder[49,50,51], es una herramienta desarrollada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, España, para facilitar la realización y el cumplimiento de los objetivos del seguimiento farmacoterapéutico. Este método que ya llega a su tercera versión y ha sido adoptado y adaptado en Colombia, y aunque en él se identifican claramente 9 pasos o etapas, se puede establecer que las fases centrales del proceso de seguimiento farmacoterapéutico son la elaboración del primer estado de situación del paciente, la evaluación e identificación de sospechas de RNM, intervención para resolver los RNM y el nuevo estado de situación del paciente.

CONCEPTOS CLAVES: El método Dáder de SFT tiene como objetivo la detección de Problemas relacionados con los medicamentos (PRM/PRUM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados positivos, concretos y evaluables que mejoren la calidad de vida del paciente.

2.3.2.1. REALIZACIÓN DEL SFT A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

a) **Elaboración del primer estado de situación:** A cada paciente, el farmacéutico le elabora el primer estado de situación. La información necesaria la obtiene de una entrevista concertada con el paciente y a la que éste acude con sus medicamentos y la información de sus problemas de salud. Para ello, el farmacéutico le informa de la importancia de traer a la cita, la bolsa de medicamentos y los resultados de pruebas de laboratorio más recientes que tenga. Es importante que la información de la entrevista sea complementada con la obtenida de la historia clínica del paciente y que se resuelvan las inquietudes que surjan con el médico responsable del tratamiento del paciente. En el estado de situación quedaron registrados los problemas de salud (fecha de inicio y si está controlado o no) y, en la misma línea en la que aparece el problema de salud, los medicamentos (inicio de su utilización, principios activos que componen el medicamento o la estrategia terapéutica, pauta posológica del medicamento prescrita y la que utiliza el paciente. En general, en Colombia, en las instituciones en las que se tienen este tipo de servicios, se dispone, además de la entrevista, de la historia clínica y los profesionales responsables de la atención en salud, como fuentes de información para elaborar el estado de situación[41,42,43].

b) **Evaluación e identificación de sospechas de RNM (Resultados negativos de la medicación)**: El cumplimiento de ésta fase requiere de la revisión y documentación bibliográfica de los aspectos claves sobre problemas de salud y los medicamentos registrados en el estado de situación.

De los problemas de salud se deben establecer: objetivos a conseguir en el control del problema, hábitos higiénico-dietéticos saludables y tratamiento no farmacológico coadyuvante, otros problemas de salud relacionados que puedan contribuir al agravamiento de las consecuencias del problema de salud y sus indicadores correspondientes, consecuencias posibles de la falta de control del problema de salud y estrategias farmacológicas habituales.

CONCEPTOS CLAVES: La definición de la situación clínica específica del paciente facilita el entendimiento de los objetivos terapéuticos que el médico busca y la intensidad del tratamiento. La claridad y precisión de esta situación clínica es clave para identificar posibles RNM de inefectividad de los tratamientos empleados y de necesidad.

- **Por su parte, acerca de los medicamentos, se debe tener claridad sobre los siguientes aspectos:**

➢ PARA QUÉ: indicaciones aprobadas.

➢ QUÉ LE HACE EL FÁRMACO AL ORGANISMO (CÓMO ACTÚA, EFECTOS y CUÁNDO): mecanismo de acción, efectos generados y tiempo que debe transcurrir para que se presenten los efectos. Alteraciones que puede generar sobre resultados de pruebas analíticas (interacciones medicamento-pruebas de laboratorio) o en la disponibilidad o efectos de nutrientes (interacciones medicamento-nutrientes), al igual que problemas de salud o estados fisiológicos en los que sus efectos pueden variar cuantitativa o cualitativamente (interacciones medicamento-enfermedad, definidas habitualmente como precauciones y contraindicaciones) e identificar otros fármacos que pueden potenciar o antagonizar sus efectos deseados o no deseados (interacciones farmacodinámicas).

➢ QUÉ LE HACE EL ORGANISMO AL FÁRMACO (COMO LO ABSORBE, DISTRIBUYE Y ELIMINA): aspectos claves que determinan las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la pauta utilizada del fármaco, incluyendo los factores que pueden generar cambios biofarmacéuticos o farmacocinéticos y favorecer el aumento o disminución en sus concentraciones, lo que puede conducir a que se presenten problemas de efectividad o seguridad (interacciones farmacocinéticas).

Con la información recolectada y analizada, se procede a identificar las posibles sospechas de RNM que pueda presentar el paciente. Para ello, a los medicamentos de cada línea del estado de situación se les debe plantear las siguientes cuestiones:

1. El (los) medicamento(s) es (son) necesario(s): la preguntas e hace para la estrategia terapéutica (uno o más medicamentos). Se acepta que los medicamentos que tratan el problema de salud son necesarios si están indicados para tratar dicho problema. Si la respuesta es "no es necesario" es porque no se identifica un problema de salud que justifique el uso de un medicamento.

2. El (los) medicamento(s) es (son) efectivo(s): como sucede para el caso de la necesidad, la pregunta de efectividad se hace conjuntamente para todos los medicamentos implicados en el abordaje del respectivo problema de salud, ya que en caso de que no exista tal efectividad, resulta difícil atribuírselo a un medicamento concreto. Se considera que la estrategia terapéutica es efectiva (respuesta "si") cuando se han conseguido los objetivos terapéuticos identificados en la fase de estudio y en el tiempo suficiente para dicha valoración, el cual puede variar para los diferentes medicamentos. Por el contrario, la respuesta es "no", cuando no se han alcanzado dichos objetivos. En este caso se identifica una sospecha de RNM por inefectividad,

que puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.

3. El medicamento es seguro: a diferencia de los apartados anteriores, la seguridad es particular de cada medicamento; por ello, la pregunta debe hacerse a cada uno de los integrantes de la estrategia terapéutica, y el RNM por inseguridad debe asignarse al medicamento que pueda producir el problema. Si la respuesta es "si" existe una sospecha de RNM por inseguridad, la cual puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.

4. Más medicamentos: si hubiese más medicamentos en el estado de situación, el farmacéutico debe avanzar a la siguiente línea del estado de situación y seguir el proceso indicado antes.

5. Algún problema de salud que no está siendo tratado y que no sea causado por una inefectividad o inseguridad de alguno de los medicamentos anteriores: si la respuesta es "si" se identifica una sospecha de RNM asociado a no recibir una medicación necesaria.

CONCEPTOS CLAVES: En pacientes con AR el objetivo de la primera entrevista es obtener la mayor información ÚTIL desde la perspectiva farmacéutica para el SFT integral del paciente. Por ello, se debe indagar al paciente por diagnósticos médicos que indiquen la presencia o ausencia de problemas de seguridad de los medicamentos que utiliza el paciente, al igual que problemas de adherencia.

c) **Intervención para resolver los PRM:** En esta se pretende resolver los PRM y PRUM detectados y que necesiten ser intervenidos y establecer un plan de seguimiento para evitar la aparición de nuevos RNM. La intervención debe realizarse con el paciente directamente, o con el médico (cuando el problema de salud requiera de la valoración médica o esté relacionado con medicamentos de prescripción médica) y finaliza con la verificación del resultado de la decisión del médico, es decir si ha desaparecido o no el motivo de la intervención en el tiempo suficiente para que ello se pueda valorar.

d) **Nuevo estado de situación del paciente:** El desenlace de la intervención da lugar a otro estado de situación del paciente. En función de que continúen existiendo RNM o no, se continuará el plan de actuación, susceptible de ser modificado con el paciente si no está dando resultado, o se realizará un plan de seguimiento, con la

monitorización adecuada de los problemas que tenga el paciente, de acuerdo a las características de dichos problemas y a la idiosincrasia de la persona que los sufre. El gráfico 7 ilustra el proceso de SFT.

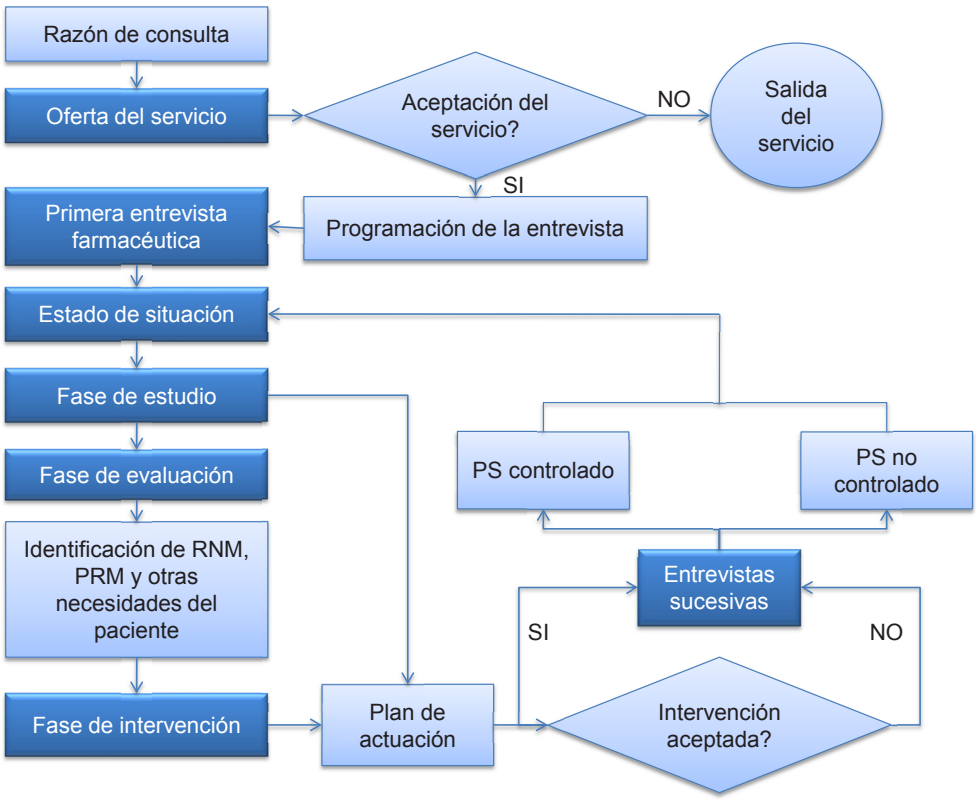

Gráfico 7. Proceso de seguimiento farmacoterapéutico[51].

APORTES PARA LA REALIZACIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

"La variabilidad es la ley de la vida, no existen dos rostros iguales, dos cuerpos semejantes o dos individuos que reaccionen igual a la enfermedad"

W.Osler

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Artritis Reumatoide

3. APORTES PARA LA REALIZACIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

En este capítulo se presentan diferentes elementos que pueden servir de orientación y apoyo al momento de realizar seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con AR, para esto se emplea como referencia los delineamientos del método Dáder, los cuales son complementados y ajustados con la experiencia práctica de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con AR en Colombia.

- En primera instancia es necesario hacer el ofrecimiento del programa a los aseguradores y a la Institución de salud, definir quienes serán los responsables de llevar a cabo el proceso, la duración, el espacio físico, los recursos logísticos, el talento humano, y la población objeto.

- Explicar a la población objeto, el tipo de programa a realizar y obtener el consentimiento informado de los pacientes.

- Tener una comunicación directa y continua con todo el grupo multidisciplinario del programa de AR (reumatólogos, fisioterapeutas, ortopedistas, psicólogos clínicos, médicos generales, trabajadores sociales, enfermeros(as) y demás personal de apoyo) y tener acceso a la información requerida (historia clínica, test psicológicos, resultados de pruebas de laboratorio, registros de farmacia, etc.).

- Realizar la captación de los pacientes (telefónicamente a partir de una base de datos o por remisión del médico).

- Presentar y retroalimentar continuamente los resultados al personal de salud de la institución en la que se desarrolla el servicio.

3.1. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA NECESIDAD DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

3.1.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Debido a que en el momento no se dispone de un tratamiento curativo para la AR, el objetivo primordial, es alcanzar la remisión clínica de la enfermedad (definida por un DAS28 (disease activity score, ver más adelante) ≤ 2.6, con el fin de prevenir daños estructurales y discapacidad física[5], lo que sin duda hoy es posible en una gran cantidad de pacientes. No obstante, en los pacientes en los que se hace difícil alcanzar la remisión clínica, el especialista tiene como finalidad conseguir la disminución de la actividad inflamatoria y el dolor[55]; lo suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, y de esta manera conservar su capacidad funcional, permitiéndole realizar sus actividades diarias, conservar la capacidad laboral y mejorar su calidad de vida. De igual forma, se tiene como finalidad retrasar o detener la erosión articular y prevenir la morbi-mortalidad[9].

Cuando no se logra la remisión, el objetivo terapéutico busca alcanzar un bajo grado de actividad de la enfermedad, definido por un DAS28 (Anexo 2) <3.2, o un máximo de 5 articulaciones dolorosas e inflamadas (sobre un total de 66 y 68 articulaciones, respectivamente)[6].

CONCEPTOS CLAVES: El proceso de adaptación y de tolerancia al dolor no se debe interpretar como una mejoría de la enfermedad, por lo que se hace necesario e indispensable evaluar a los pacientes de manera continuada.

3.1.2. CONSIDERACIONES PREVIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Antes de iniciar el tratamiento de la AR, el médico especialista debe realizar una evaluación rigurosa del paciente y tener el diagnóstico y la actividad actual de la enfermedad bien establecidos. En general, se acepta que el inicio temprano del tratamiento aumenta la probabilidad de disminuir el daño articular y controlar el proceso inflamatorio. Por ello, es importante que el médico especialista diferencie entre una AR establecida y una poliartritis, las cuales tienen un pronóstico y abordaje diferentes. En esta dirección, se debe tener presente que los pacientes con artritis de reciente comienzo, tienen una alta prioridad diagnóstica, con el fin de proporcionar el tratamiento

adecuado rapidamente[8].

En los primeros dos años de la enfermedad, se produce un daño severo e irreversible, en este sentido, la rápida evolución de la AR y las consecuencias que esta puede desencadenar, han hecho ver a los profesionales tratantes de la enfermedad, la necesidad de que el tratamiento sea precoz y acorde con las necesidades de cada paciente; teniendo en cuenta que numerosos estudios han mostrado que el tratamiento temprano (precoz) y de acuerdo a las necesidades individuales de quienes la padecen, disminuye y previene este daño, cuando se comparan con un manejo más tardío (Recomendación grado A)[17].

En el momento, esta labor se facilita debido a que existe un mejor y más amplio conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, lo que se ha asociado a una mayor disponibilidad de estrategias farmacoterapéuticas más efectivas, pero que requieren de un uso adecuado y racional para minimizar la probabilidad de la aparición de los problemas de seguridad[56].

Diferentes estudios evidencian que en pacientes con artritis indiferenciada, un manejo inicial "agresivo" (de acuerdo a las necesidades de cada paciente) logra un menor patrón erosivo de la enfermedad y permite alcanzar tasas de remisión casi dos veces superiores a las observadas en los grupos de control (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[57,58,59].

CONCEPTOS CLAVES: Existe evidencia suficiente de que el tratamiento temprano y ajustado a las necesidades del paciente genera mejores resultados, tal como se observa con el inicio del tratamiento a los tres meses, en comparación con el comienzo a los doce meses. Por ello, se recomienda que un paciente que inicie con un cuadro inflamatorio de las articulaciones sea valorado por un especialista en un tiempo no superior a los 3 meses.

Generalmente, el hallazgo, al momento del diagnóstico, de valores altos de VSG, de FR y/o anti-CCP, sumado a manifestaciones extraarticulares e inflamación de más de 20 articulaciones, muestra una probabilidad elevada de una evolución rápida de la AR asociada a un deterioro precoz del paciente[9]. Por tal motivo, estos pacientes tienen la probabilidad de desarrollar erosiones y daño articular en los primeros dos años de evolución, disminuyendo así la esperanza de vida y generando tasas de mortalidad semejantes a las observadas en enfermedades como la diabetes mellitus, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de hodgkin[56].

Como se mencionó antes, previo al inicio del tratamiento, el reumatólogo debe realizar una

evaluación clínica general del paciente, con el fin de establecer la actividad de la enfermedad y el daño que esta ha causado. Generalmente, se requiere la evaluación de signos de inflamación articular, síntomas, manifestaciones extraarticulares, estado físico funcional, problemas mecánicos y lesiones radiológicas (recomendación grado D)[17].

Además de la evaluación general se recomienda:

- Investigar enfermedades concomitantes y factores psicosociales que puedan impedir o dificultar el adecuado tratamiento de la enfermedad.

- Explicar adecuadamente al paciente los objetivos del tratamiento a corto, mediano y largo plazo.

- Establecer con el paciente un plan integral de manejo que incluya educación acerca de la enfermedad y el tratamiento, apoyo psicológico y demás según las necesidades del paciente.

Como se mencionó en la identificación del problema de salud, es claro que antes de iniciar el tratamiento y con el fin de valorar el estado actual del paciente, la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico, se disponga de resultados recientes los siguientes exámenes:

- Proteína C reactiva (PCR).

- Velocidad de sedimentación globular (VSG).

- Factor reumatoide (FR).

- Anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP).

- Hemograma completo.

- Glicemia.

- Creatinina sérica.

- Exámenes de función hepática (aspartato aminotransferasa –AST-, alanino aminotransferasa -ALT-, fosfatasa alcalina).

- Parcial de orina completo.

- Análisis de líquido sinovial ante duda diagnóstica.

De igual manera se pueden incluir otros exámenes que el especialista considere necesarios.

3.1.3. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad que hasta el momento no se puede prevenir, sin embargo si ya se padece la enfermedad, existen varias medidas disponibles que se pueden utilizar para evitar o disminuir el dolor, la inflamación y la discapacidad. En el gráfico 8 se presenta un esquema general de las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la AR.

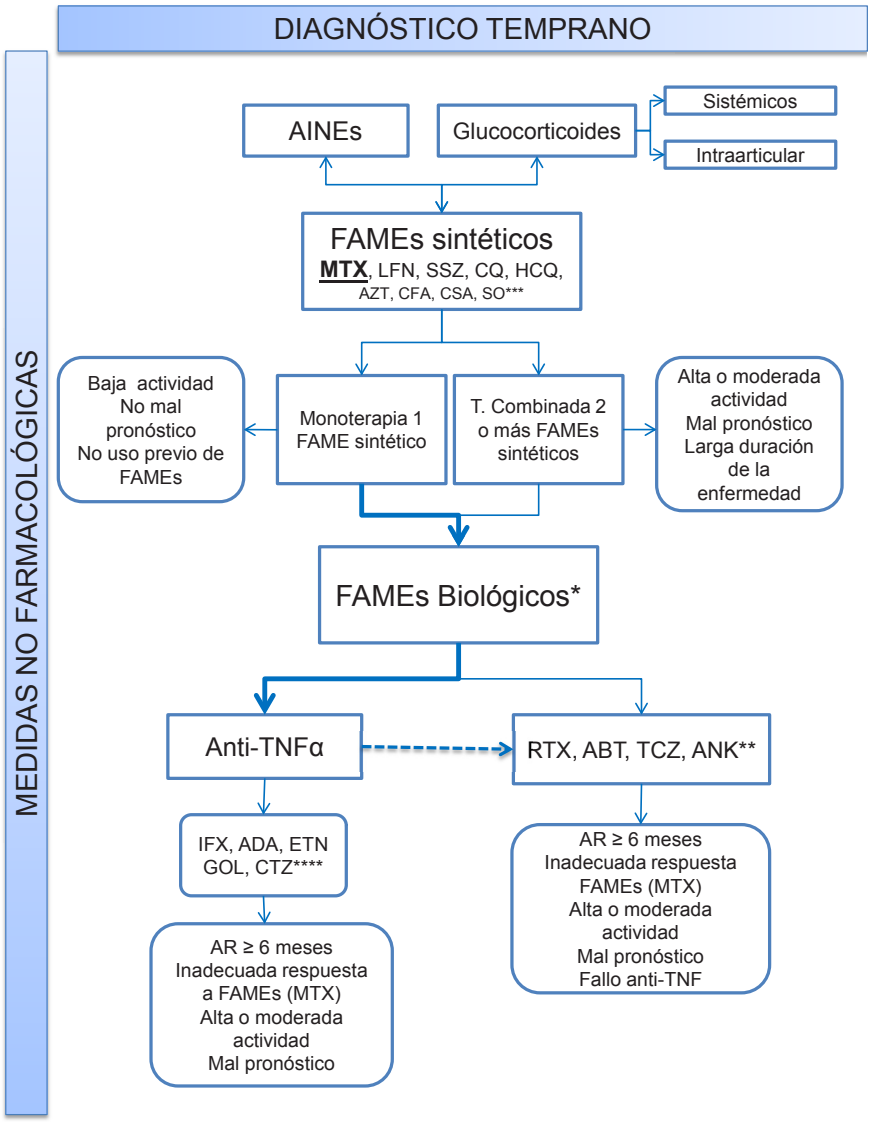

Gráfico 8. Algoritmo sobre tratamiento de la AR. El diagnóstico temprano de la AR es el pilar fundamental para establecer su tratamiento. Los AINEs y los glucocorticoides son conocidos como fármacos modificadores de los síntomas (dolor e inflamación), sin embargo, algunos estudios han mostrado la capacidad de los glucocorticoides para disminuir la erosión articular, por lo que estos medicamentos se utilizan al inicio del diagnóstico y en las etapas posteriores del tratamiento. Por otro lado están los FAMEs que se dividen en sintéticos y biológicos que se caracterizan por modificar el curso de la enfermedad disminuyendo la actividad de la misma, evitando así la erosión articular; idealmente y dependiendo de la actividad y el pronóstico de la enfermedad se debe iniciar con los FAMEs sintéticos en monoterapia o combinados entre si, donde el MTX es el medicamento de referencia y todos los pacientes que lo toleren deberían utilizarlo en algún momento. Dependiendo de la respuesta del paciente a los FAMEs sintéticos y teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad se podría pensar en iniciar tratamiento con los FAMEs biológicos entre los que se encuentran los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNFα), antagonistas de interleuquina 1 (ANK) y 6 (TCZ), depletores selectivos de células B(RTX) e inhibidores de la coestimulación de células T (ABT). Es importante además que el tratamiento farmacológico se acompañe de la implementación de las diferentes alternativas no farmacológicas disponibles.

* Los FAMEs biológicos pueden utilizarse en monoterapia o combinados con FAMEs sintéticos especialmente con MTX.

** Anakinra es un inhibidor de interleuquina 1, sin embargo dicho medicamento no está aprobado para uso en Colombia.

*** La AZT, CFA y CSA sólo son utilizadas actualmente en algunas manifestaciones extraarticulares y las SO son de poca utilidad debido a los problemas de seguridad y a las nuevas opciones terapéuticas.

**** GOL y CTZ son dos nuevos medicamentos Anti-TNF que aún no se encuentran disponibles en el mercado Colombiano.

AR: artritis reumatoide, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; FAMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato; LFN: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; CLQ: cloroquina; HCQ: hidroxicloroquina; AZT: azatioprina; CFA: ciclofosfamida; CSA: ciclosporina A; SO: sales de oro; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; GOL: Golimumab; CTZ: Certolizumab; ABT: abatacept; RTX: rituximab; ANK: anakinra; TCZ: tocilizumab; Anti-TNFα: antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa,

3.1.3.1. ALTERNATIVAS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENT NO FARMACOLÓGICO DE LA AR.

Todo paciente con AR debe recibir educación (individual y grupal) acerca de su enfermedad y el tratamiento. También, se le debe dar indicaciones personalizadas de ejercicios, de acuerdo a las características particulares de su enfermedad y tratamiento con terapeuta ocupacional, haciendo énfasis en protección articular y elaboración de órtesis o férulas que puedan ser necesarias. (Recomendación grado A)[17,61,62]. En este sentido, a continuación se presentan diferentes alternativas no farmacológicas utilizadas para el tratamiento de la AR.

EDUCACIÓN A PACIENTES Y FAMILIARES:

Uno de los aspectos más importantes cuando se establece el diagnostico de AR, es la educación que hay que brindar a los pacientes respecto a la enfermedad y los medicamentos utilizados para su tratamiento[63]. Como se sabe, la AR es una enfermedad crónica y por tal motivo lo primordial es que el paciente acepte la enfermedad, aprenda a convivir con ella, y sea un participador activo de su tratamiento y en la toma de decisiones.

En situaciones en las que en el tratamiento no se logran los objetivos esperados, es probable que los pacientes adquieran un sentimiento de impotencia, que haga que se desesperen y tengan problemas emocionales. Por ello, es importante que los profesionales de la salud realicen actividades grupales o individuales, con el fin de brindar una adecuada educación y un apoyo al paciente y sus familiares sobre la enfermedad y sus fluctuaciones.

Algunos estudios muestran que las actividades de educación y apoyo pueden contribuir a la disminución del dolor y la discapacidad asociada a la enfermedad. Adicionalmente, se acepta que un buen conocimiento de la enfermedad por parte del paciente, se asocia con mejores resultados del tratamiento farmacológico, debido a su efecto sobre aspectos claves, como es el caso de la adherencia terapéutica[64].

CONCEPTOS CLAVES: Las actividades de educación grupal o individual a pacientes acerca de la enfermedad, su tratamiento y su rehabilitación, se han asociado con la consecución de mejores resultados en aspectos claves del tratamiento como son la adherencia terapéutica y el uso adecuado y racional de los medicamentos.

REPOSO Y EJERCICIO:

Además del dolor y la limitación física que causa la AR, los pacientes presentan episodios de fatiga, debido a esto, es recomendado realizar sesiones de reposo de las articulaciones inflamadas y del cuerpo en general. El reposo depende de la presencia y de la gravedad de la inflamación; de esta manera, en pacientes con afecciones graves (sistémicas y articulares), es recomendable el reposo total, mientras que en pacientes con afecciones leves, dos horas de reposo al día pueden ser suficientes[4].

Por otro lado, es evidente que la inflamación y el dolor conducen a que el paciente disminuya su actividad, como consecuencia, aumenta la inmovilidad e incluso puede haber atrofia muscular y contracturas. Debido a esto, los ejercicios terapéuticos, están diseñados para mejorar la movilidad articular, la resistencia y la fuerza muscular. Teniendo en cuenta que la actividad física conserva el cartílago articular, remueve los productos de desecho y fortalece los músculos que rodean la articulación realizar series de ejercicios isotónicos, isométricos y/o isokinéticos una o dos veces por semana, podrían mejorar la movilidad y evitar los problemas antes mencionados[65]; sin embargo, es importante tener en cuenta que la actividad física y el aumento en su dificultad debe hacerse de manera gradual y debe estar guiada por un profesional competente.

> CONCEPTOS CLAVES: Los ejercicios pasivos como flotar en una piscina son recomendados, ya que se consigue realizar un ejercicio isotónico e isométrico máximo, no obstante es importante tener en cuenta que la actividad física que cause dolor una hora después de la realización del mismo, debe eliminarse.

Un estudio mostró que al realizar entrenamiento físico sobre los músculos de las articulaciones afectadas, la inflamación disminuyó 35%, mientras que otro estudio demostró disminución de la destrucción articular. Varios estudios han mostrado que la realización de ejercicios dinámicos mejoraron la movilidad, la fuerza muscular, la capacidad aeróbica y la funcionalidad diaria de los pacientes con AR, al mismo tiempo, se evaluó la aparición de efectos indeseables con la práctica del ejercicio; los resultados mostraron que las sesiones de ejercicio proporcionaron beneficio sin que se observaran efectos indeseables como inflamación, dolor y/o aumento de la actividad de la enfermedad[66]. Otro estudio evaluó el riesgo/beneficio de la intensidad en el ejercicio, demostrando que el ejercicio regular tiene una mejor respuesta al disminuir la progresión del daño articular, teniendo en cuenta que se ha evidenciado que el ejercicio puede causar daños articulares en pacientes con un daño previo significativo[67].

CONCEPTOS CLAVES: Es muy importante seleccionar el tipo de actividad y la condición de las articulaciones que van a entrar en contacto con el ejercicio, prefiriendo así ejercicios de bajo impacto; teniendo en cuenta que todos los pacientes deben recibir indicaciones personalizadas acerca de los ejercicios más adecuados de acuerdo a las características de su enfermedad.

TERAPIA OCUPACIONAL:

La terapia ocupacional comprende un amplio conjunto de actividades educativas y terapéuticas, las cuales buscan reeducar al paciente en cuanto a la valoración de sus actividades diarias entre las que se incluyen: aseo personal, alimentación, vestuario, diversión, normas de protección articular y estrategias de conservación de la energía, además entrenamiento del paciente mediante ejercicios de habilidades motoras, de destreza y coordinación manual y selección, concejo e instrucción en la utilización de ayudas técnicas.

Estas actividades pueden llevarse a cabo en grupo o en forma individual, de acuerdo a las necesidades específicas de cada paciente[8].

Una revisión sobre terapia ocupacional en el tratamiento de la AR identificó 38 estudios relevantes. Los resultados combinados, mostraron una sólida evidencia respecto de la eficacia de la "instrucción sobre protección articular", con un beneficio absoluto entre 17.5 y 22.5% sobre un benéfico relativo de 100%. Además, existe una evidencia limitada en cuanto a que la terapia ocupacional general mejora la capacidad funcional (beneficio absoluto 8.7%, beneficio relativo de 20%). Basado en los resultados descritos, se puede concluir que la terapia ocupacional tiene efectos positivos en la capacidad funcional de los pacientes con AR[68].

TERMOTERAPIA:

La termoterapia es entendida como el uso de calor o frío superficial para mejorar los síntomas músculo-esqueléticos de pacientes con AR. Esta técnica es utilizada principalmente por sus capacidades de relajación y anestesia del músculo. Un meta- análisis evaluó el beneficio de la termoterapia en pacientes adultos con AR, incluyendo 7 Ensayos clínicos aleatorizados (EnCAs) con un total de 328 pacientes, los resultados no mostraron beneficios en inflamación articular, uso de medicamentos, función articular, fuerza para empuñar, rango de movilidad y función de la mano, sin embargo, los resultados tampoco mostraron efectos perjudiciales[4,17].

CONCEPTOS CLAVES: Por lo general, el calor radiante húmedo es más satisfactorio para algunos pacientes, sin embargo, algunos pacientes encuentran mayor beneficio con sesiones de paños fríos en la disminución del dolor articular. Los pacientes ambulatorios se benefician de baños de agua tibia, generalmente antes de realizar el ejercicio.

CONTROL DE PESO:

El control de peso es una medida importante en pacientes con AR, ya que la obesidad supone una carga más para las articulaciones de las caderas, de las rodillas y de los pies. Por lo tanto, es importante reducir la carga de peso sobre las articulaciones, lo que se puede lograr, entre otras estrategias, con la disminución en el peso corporal al realizar ejercicios por ejemplo en piscina. De igual forma, es importante seleccionar el calzado que reduzca en gran medida el impacto de actividades que soporten el peso corporal, teniendo en cuenta que se debe evitar el sobreestiramiento y la hipermovilidad, escalas, carreras, soportar y trasladar peso mayor al 10% de su peso corporal en pacientes con compromiso de cadera y rodilla[69].

Por otra parte, la obesidad contribuye de manera importante al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR[70].

OTRAS TERAPIAS:

El láser de baja potencia y la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) han mostrado ser eficaces en la disminución del dolor a corto plazo cuando se utilizan de forma aislada e independiente.

Por otro lado, los datos sobre ultrasonido, electroestimulación muscular y magnetoterapia son insuficientes para recomendarlos de forma habitual en pacientes con AR, sin embargo podrían tenerse en cuenta para pacientes que no han respondido a otras alternativas[8].

Recomendaciones en el tratamiento de la AR basadas en evidencia:

- Una revisión reciente con el fin de establecer si la dieta puede afectar la AR mostró que no hay vínculo entre dieta y artritis, además los efectos de los cambios en la dietas son de corta duración y solo se han observado en algunos pacientes y estos pueden ser resultado del efecto placebo y de la sensación que obtiene el paciente de recuperar el control de su bienestar (nivel de evidencia IV, grado de recomendación c)[71].

- Generalmente, son muy pocos los pacientes con AR, que se benefician de una manipulación de la dieta y desafortunadamente, no hay manera de predecir que paciente individual puede obtener beneficios (Nivel de evidencia I, grado de recomendación B)[72].

- En cuanto a la relación entre consumo de carnes rojas y AR, una investigación prospectiva de casos y controles publicada recientemente, encontró que los individuos con un mayor consumo de carnes rojas tuvo un aumento significativo del riesgo de AR y poliartritis inflamatoria (Nivel de evidencia IIIb, grado de recomendación B). Sin embargo, estos resultados contradicen un estudio previo de la cohorte de enfermeras de EEUU que no consiguió demostrar relación entre el consumo de carnes rojas y el riesgo de AR[73].

- Hay diferentes estudios que favorecen el uso de omega 3, en la disminución de variables clínicas y en la actividad de la AR, a pesar de esto, un estudio clínico aleatorizado y controlado no mostró beneficios detectables a las dosis usadas. A dosis de omega3 30 mg/kg por un periodo no menor 6 meses es posible observar beneficios en cuanto a disminución en el numero de articulaciones dolorosas y tumefactas, disminución en la duración de la rigidez matutina, las citoquinas inflamatorias, el leucotrieno B4 y en el consumo de AINEs (Nivel de evidencia III, grado de recomendación B)[74].

- Además de los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega 3 sobre la AR, es importante agregar el efecto benéfico cardiovascular, teniendo en cuenta que los pacientes con AR tienen un riesgo de infarto de miocardio tres veces mayor y una expectativa de vida más corta. Un estudio en pacientes con varios tipos de artritis demostró una disminución de 10% del colesterol total y de 3% del LDL, mientras que en el grupo control se observó un incremento en ambos tipos de colesterol (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C)[70.75].

- Un estudio de casos y controles (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C) y un ensayo clínico controlado y aleatorizado con dieta mediterránea entre otros estudios, concluyen que un bajo nivel sérico de antioxidantes puede ser un factor de riesgo para la AR, no obstante, consumir una dieta rica en antioxidante, no aumenta los niveles séricos de los mismos, debido a esto, no hay evidencia de beneficio significativo de los suplementos de vitamina C, vitamina E o selenio, en monoterapia o en combinación[70,76].

- Un estudio longitudinal evaluó la relación entre el consumo de café o té con la AR en más de 120.000 mujeres, entre las que habían 480 pacientes con AR. Los resultados no lograron demostrar relación alguna (Nivel de evidencia III, grado de recomendación B)[77].

3.1.3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:

ANALGÉSICOS:

Los analgésicos son medicamentos que cumplen un papel coadyuvante en el manejo del dolor de los pacientes con AR. No tienen un efecto específico sobre la actividad de la enfermedad, es decir, no modifican el curso de la misma por lo que nunca deben usarse como monoterapia. De los analgésicos simples, el acetaminofén (paracetamol) y la dipirona (metamizol) pueden ser usados considerando las características individuales de los pacientes. Los opioides más comúnmente usados, solos o asociados con el acetaminofén, son la codeína y el tramadol[17].

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES):

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han sido utilizados desde hace largo tiempo en el tratamiento de la AR, y son considerados como parte inicial del tratamiento[4], sin embargo, está claro que estos medicamentos no interfieren en el curso de la enfermedad, es decir, no modifican los factores desencadenantes relacionados con la actividad proliferativa y la sinovitis que conducen al daño articular en la AR, si no que cuyo objetivo es el manejo sintomático de la inflamación y el dolor, debido a esto, los AINEs no deben ser utilizados como monoterapia en el tratamiento de la AR[78].

Los AINEs son medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas al bloquear la enzima ciclooxigenasa (COX). Las prostaglandinas producen vasodilatación, eritema, aumento de la permeabilidad capilar, algesia y fiebre; debido a esto, la inhibición de su síntesis permite conseguir el efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio característico de estos medicamentos.

Los AINEs inhiben las isoenzimas COX-1 y COX-2 de la ciclooxigenasa. La COX-1 participa en la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras en estomago, riñón y otros órganos y regula varias funciones fisiológicas mediadas por estas, entre las cuales se encuentran la modulación de la resistencia vascular periférica, el flujo renal, la excreción renal de sodio y la producción de renina. Por otro lado, la COX-2 es la forma inducible que interviene en la síntesis y liberación de prostaglandinas proinflamatorias y cuya función es primordialmente la de responder a ciertos procesos inflamatorios. En esta medida, una inhibición selectiva de la COX-2, respetando la COX-1, logra efectos analgésicos y antiinflamatorios más selectivos, con menor incidencia de efectos adversos en ciertos órganos o sistemas en los que las prostaglandinas tienen importante actividad (como es a nivel gástrico). Este perfil mejorado de de relación riesgo/beneficio ha sido demostrado con los llamados medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2[11,79].

Como se ha mencionado, Los AINEs son una ayuda sintomática del dolor y la inflamación en la

AR, pero con frecuencia no eliminan por completo esta sintomatología, no deben usarse como fármaco único y no reemplazan a los FAMEs. Deben ser usados a la menor dosis y por el menor tiempo posible, teniendo presente el balance riesgo/beneficio en lo relacionado a sus efectos secundarios en el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[8,11,17].

CONCEPTOS CLAVES: En general los AINEs, los analgésicos y los glucocorticoides se utilizan como medicamentos modificadores de los síntomas, mientras que los FAMEs son capaces de inducir remisión por sí mismos y en ocasiones puede prolongarse el tiempo de utilización conjunta hasta ajustar la dosis del FAME. Es importante recordar que siempre que se utilice un AINE el especialista debe evaluar la relación riesgo-beneficio de acuerdo a las características individuales del paciente.

La eficacia de varias de las presentaciones de estos medicamentos ha demostrado ser similares a dosis equivalentes, aunque los regímenes de dosificación varían. No hay forma de predecir cuál de los AINEs será el más efectivo en un paciente dado y no se ha establecido correlación entre la significancia clínica con la estructura química[80].

Los AINEs se clasifican de acuerdo a su capacidad para inhibir la COX-1 o la COX-2 en convencionales, inhibidores selectivos de la COX-2 e inhibidores específicos de la COX-2, además se dividen de acuerdo a su grupo químico como se muestra en la tabla 5[78,81].

DIFERENTES TIPOS DE AINEs Y SUS CARACTERISTICAS								
AINEs CONVENCIONALES			**AINEs INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2**			**AINEs INHIBIDORES ESPECIFICOS DE LA COX-2**		
AINE	DOSIS/DÍA	GRUPO QUÍMICO	AINE	DOSIS/DÍA	GRUPO QUÍMICO	AINE	DOSIS/DÍA	GRUPO QUÍMICO
ASA	2-3 g	Derivados del acido salicílico	**Nimesulida**	100-200 mg	Otros	**Celecoxib**	100-200 mg	Otros
Diclofenaco	150 mg	Derivados del ácido acético						
Ibuprofeno	120-2400 mg	Derivados del ácido propiónico						
Indometacina	75-150 mg	Derivados del ácido acético						
Ketoprofeno	150-200 mg	Derivados del ácido propiónico	**Meloxicam**	7.5-15 mg	Derivados del oxicam	**Etoricoxib**	60-90 mg	Otros
Naproxeno	500-1000 mg	Derivados del ácido propiónico						
Piroxicam	10-20 mg	Derivados del oxicam						

Tabla 5. Clasificación de los AINEs y dosis para el tratamiento de la AR. ASA: Ácido acetilsalicílico, AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2.

GLUCOCORTICOIDES:

Los glucocorticoides han sido considerados medicamentos eficaces y de rápida acción en el control de los síntomas y la inflamación en pacientes con AR.

En las primeras etapas del tratamiento, los glucocorticoides actúan como coadyuvantes del proceso inflamatorio que ocurre en la enfermedad. En períodos de tratamiento más prolongados, existe evidencia de que estos medicamentos a dosis bajas (10mg/día de prednisolona) pueden potenciar el efecto de otros fármacos antirreumáticos y retardar la aparición de la destrucción articular. Sin embargo, es necesario antes de iniciar tratamiento con estos medicamentos, que el médico tratante debe desarrollar un claro balance en la relación riesgo/beneficio a largo plazo (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B)[82].

Los glucocorticoides tienen diferentes efectos, los cuales explican la respuesta antiinflamatoria, inmunomoduladora, antialérgica, antiedematosa y estabilizadora de membrana que los caracteriza y les ha permitido ser de gran utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades.

El mecanismo de acción principal de los glucocorticoides incluye la difusión pasiva de los glucocorticoides circulantes, a través de la membrana plasmática, con la posterior unión a su receptor citoplasmático y juntos se desplazan al núcleo para unirse a fragmentos específicos del genoma denominados elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE), que son los encargados de modular genes, y por tanto inducir o inhibir la síntesis de proteínas (enzimas) especificas[78,.

Entre las principales funciones de estos medicamentos en el tratamiento de la AR se encuentran:

- Alteración en el reconocimiento del antígeno, mediante la modificación de la expresión de los receptores.

- Disminución de la actividad de las moléculas de adhesión celular, al bloquear la acumulación de linfocitos en áreas de inflamación.

- Inhibición de la producción y liberación de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNFα entre otros, por los linfocitos T, macrófagos y monocitos[78,83].

En una revisión bibliográfica realizada por Cochrane, se identificaron 9 estudios que evaluaron la efectividad de los glucocorticoides a bajas dosis por un periodo de seis meses, los resultados de este estudio mostraron la efectividad de estos medicamentos al controlar de manera adecuada el número de articulaciones inflamadas y sensibles o dolorosas en comparación con placebo, además en los pacientes tratados con estos medicamentos se logró un mejor estado funcional del paciente (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[85].

Otra revisión sistemática en la que se evaluó el uso intermitente de prednisolona a dosis no mayores de 15 mg al día, mostró que la prednisolona/prednisona fue superior al placebo en cuanto a sensibilidad articular, dolor y fuerza al empuñar, sin embargo al comparar su efecto con los AINEs, los glucocorticoides mostraron mayor efecto en cuanto al dolor y la sensibilidad articular, sin mostrar diferencias en cuanto a la fuerza al empuñar, por lo tanto en pacientes con AR, en especial en aquellos en los que la enfermedad no puede ser controlada por otros medios, la administración de no más de 15 mg de prednisolona al día puede ser usada de manera intermitente.

En este sentido, las indicaciones para el uso de glucocorticoides en pacientes con AR incluyen:

- **Terapia puente:** para controlar los síntomas en periodos en los que la enfermedad no se encuentra controlada, ya sea con la misma terapia antirreumática de base o mientras se alcanzan los efectos terapéuticos con los fármacos modificadores de la enfermedad.

- **Complicaciones extraarticulares:** Los glucocorticoides también son ampliamente usados en las complicaciones extraarticulares de la AR como vasculitis, la mononeuritis múltiple, la fibrosis intersticial pulmonar, la arteritis coronaria, la glomerulonefritis asociada a la AR y el compromiso sistémico grave dado por fiebre y dolor articular intenso entre otros.

- **Periodos de exacerbación de la AR:** Dosis de 10-20 mg/día de prednisolona es la dosis recomendada en periodos graves de exacerbación de la enfermedad en los cuales se compromete el funcionamiento sistémico.

- **Terapia intraarticular:** La administración de glucocorticoides intraarticulares de liberación lenta, es de elección en aquellos pacientes en los que se presenta una alta actividad inflamatoria limitada a solo unas articulaciones y en las que se ha descartado previamente una infección[4,8,11].

CONCEPTOS CLAVES: Del mismo modo que con los AINEs, la dosis de los glucocorticoides debe ser escogida teniendo en cuenta el balance de riesgo/ beneficio e intentado utilizar la dosis más baja por el menor tiempo posible. No deben ser usados como monoterapia y su uso requiere una confirmación previa del diagnóstico. En general, dosis entre 5-10 mg día son las más recomendadas.

Los glucocorticoides, de acuerdo a la duración de su efecto pueden dividirse en:

Glucocorticoides de acción corta: La duración del efecto es menor a 12 horas.

- Hidrocortisona.

Glucocorticoides de acción intermedia: La duración del efecto es de 12 a 36 horas.

- Prednisona.
- Prednisolona.
- Metilprednisolona.
- Triamcinolona.

Glucocorticoides de acción larga: La duración del efecto es mayor a 48 horas.

- Betametasona.
- Dexametasona.
- Deflazacort.

En este sentido, la tabla 6 muestra la clasificación de los glucocorticoides más utilizados, las dosis frecuentes de uso, la potencia antiinflamatoria y el modo correcto de su administración.

GLUCOCORTICOIDE	CLASIFICACION SEGÚN LA DURACIÓN DE LA ACCIÓN	DOSIS/DÍA	MODO DE ADMINISTRACIÓN	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA
Hidrocortisona	De acción corta	20mg	Vía parenteral.	1
Prednisona*	De acción intermedia	5 mg	Vía oral; preferiblemente con el estómago lleno	4
Prednisolona*	De acción intermedia	5mg	Vía oral; preferiblemente con el estómago lleno	4
Metilprednisolona*	De acción intermedia	4mg	Vía oral; preferiblemente con el estómago lleno. Vía parenteral; Aplicación intraarticular	5
Deflazacort*	De acción larga	6 mg	Vía oral; preferiblemente con el estómago lleno	3.5
Triamcinolona	De acción intermedia	4 mg	Vía parenteral; Aplicación intraarticular.	5
Betametasona	De acción larga	0.60 mg	Vía parenteral; Aplicación intraarticular.	25
Dexametasona	De acción larga	0.75 mg	Vía parenteral; Aplicación intraarticular.	30

Tabla 6. Clasificación, dosis y potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides.* Metaanálisis estructurados respaldan el uso de dosis bajas de prednisona, generalmente <7.5 mg día. Generalmente se recomienda la administración de los glucocorticoides orales con alimentos.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAMES):

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) se pueden dividir en dos grandes grupos: sintéticos y biológicos. Estos medicamentos, tienen la capacidad de cambiar o modificar el curso de la enfermedad, mejorando los niveles séricos de los marcadores de inflamación, como la PCR y la VSG, conservando la función articular y previniendo o disminuyendo el daño articular causado por la enfermedad, logrando de esta manera preservar al máximo la articulación y su funcionamiento, lo que los convierte en el tratamiento de base de la AR y superan el tratamiento sintomático de la inflamación y el dolor, que son el objetivo buscado con el uso de los antiinflamatorios (glucocorticoides y AINEs en general)[11,78,79].

CONCEPTOS CLAVES: Se podría hipotetizar que una vez alcanzada la óptima respuesta con los FAMEs, el uso de antiinflamatorios como los AINEs y los glucocorticoides, podría disminuirse e incluso evitarse. Teniendo en cuenta, que si hay control de la actividad de la AR, no existiría la presencia de inflamación ni dolor, por tanto el uso de estos medicamentos no sería necesario.

➢ FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS:

Los FAMEs sintéticos, tienen el potencial para reducir o prevenir el daño de la articulación y conservar la integridad y funcionalidad de la misma. Su interrupción generalmente va acompañada de una recaída de la enfermedad. Debido a esto, existe una clara evidencia que el tratamiento con FAMEs debe ser iniciado rápidamente en pacientes con Artritis Reumatoide[17], más aún, si el paciente tiene alguna de las siguientes características[87].

- Marcadores de mal pronóstico.
- Respuesta inadecuada a tratamiento con AINEs por un periodo de 2 a 4 semanas.
- Diagnóstico de certeza de Artritis Reumatoide según criterios del ACR[9,11,17].

En general, los FAMEs comparten varias características, comenzando por que los mecanismos de acción de estos medicamentos no están bien establecidos[4], el efecto terapéutico no es inmediato, y la detección de su beneficio tarda en aparecer entre 6 semanas a 6 meses

(dependiendo del agente), no poseen efecto analgésico, se pueden utilizar en combinación ya que actúan a niveles diferentes del sistema inmunológico y finalmente, estos medicamentos son potencialmente tóxicos y requieren de un periódica monitorización[11].

CONCEPTOS CLAVES: Tanto los FAMEs sintéticos como los biológicos se denominan "modificadores" debido a que en diferentes estudios han demostrado que pueden disminuir la actividad de la enfermedad, disminuir o retardar el daño articular y mejorar la función física del paciente.

Cuando hay fracaso terapéutico con uno de los FAMEs, generalmente, se utiliza otro FAME diferente o una combinación de estos, en donde las decisiones de elección son tomadas de acuerdo al juicio clínico del médico tratante y según las características individuales de cada paciente[17].

Los FAMEs sintéticos incluyen: Metotrexato (MTX), Leflunomida (LFN), Sulfasalazina (SSZ), Antimaláricos (Cloroquina -CLQ-e Hidroxicloroquina –HCQ-),Azatioprina (AZT), Ciclosporina (CSA), Ciclofosfamida (CFA),Sales de oro, y D-penicilamina (DPE); siendo el MTX, la LFN, la SSZ y los antimaláricos los más usados.

La decisión sobre cual FAME usar inicialmente y cuál es el de elección en monoterapia en pacientes con artritis temprana nunca antes tratados con FAMEs, fue evaluada por un grupo de expertos de la sociedad francesa de reumatología, quienes realizaron un consenso estructurado para elegir las dos mejores opciones para cada situación. En la mayoría de las opciones el medicamento de primera elección fue el MTX seguido por la LFN, especialmente en pacientes con evidencia de daño articular al inicio, la SSZ fue recomendada solo en AR de actividad baja-moderada sin daño articular; en situaciones de menor severidad, donde hay FR negativo, no hay daño articular y la actividad de la enfermedad es baja, el medicamento elegido fue la HCQ[88,89].

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda comenzar la terapia con FAMEs a los 3 meses de establecido el diagnóstico de AR. Sin embargo, el uso de estos medicamentos se recomienda en pacientes con más de 6 semanas de inflamación, incluso sin diagnóstico establecido de AR y antes de la aparición de cambios erosivos, teniendo en cuenta que ante una artritis persistente y erosiva, siempre se debe iniciar un FAME (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[90].

CONCEPTOS CLAVES: En pacientes con alta actividad de la enfermedad, con daño articular y FR positivo no hay duda que el FAME sintético de elección es el MTX.

Con frecuencia se encuentra que el tratamiento con FAMEs en monoterapia no controla adecuadamente los síntomas de la AR, por tal motivo, los especialistas consideran varias estrategias de combinación entre FAMEs sintéticos como también la combinación entre FAMEs sintéticos y FAMEs biológicos.

En diferentes revisiones sistemáticas de ensayos que comparan los FAMEs en adultos con AR, se encontró que la terapia combinada mejora las tasas de respuesta y los resultados funcionales en aquellos pacientes en quienes la monoterapia no ha tenido buenos resultados, teniendo en cuenta que en la mayoría de los ensayos el número y tipo de efectos adversos a corto plazo fueron similares entre los FAMEs sintéticos y los biológicos. Estas revisiones sistemáticas, no mostraron diferencias clínicas importantes en cuanto a la eficacia entre FAMEs sintéticos (limitados a MTX, SSZ y LFN), o entre los Anti-TNFα (ADA, ETN e IFX).

No es posible sacar conclusiones sobre cual combinación o estrategia de tratamiento es mejor para el tratamiento de la AR y si los subgrupos experimentan diferentes resultados. En este sentido, se hace evidente la necesidad de una mayor investigación sobre las ventajas comparativas en eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la AR[91].

CONCEPTOS CLAVES: Todos los pacientes con AR son candidatos a recibir tratamiento con FAMEs aunque no haya actividad inflamatoria y aún si el comienzo de su acción se prolonga durante semanas o meses.

- **METOTREXATO:**

El MTX es un medicamento inmunomodulador y antiinflamatorio que interfiere la vía del ácido fólico, inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa, impidiendo su activación a ácido folínico o tetrahidrofólico y por ende las reacciones de transmetilación en las que participa la forma activa del ácido fólico, además el metotrexato estimula la liberación de adenosina. De este modo, Inhibe la acción de polimorfonucleares activados, suprime la síntesis de FR tipo IgM e Inhibe síntesis de IL-1, IL-6, y TNFα[92].

Dosis: dosis única semanal de 7.5 y 15 mg semana aumentando la dosis según la necesidad hasta 25 mg semana, la respuesta terapéutica se empieza a obtener durante las primeras 3-6 semanas. Sin embargo, puede obtenerse mejoría adicional después de 12 semanas de tratamiento[93]. El fármaco se metaboliza por oxidación hepática a un metabolito activo, pero la mayoría se elimina por excreción renal, por filtración glomerular y secreción tubular sin metabolizar. La vía parenteral se utiliza en casos de intolerancia gástrica, la biodisponibilidad de la vía oral es inversamente proporcional a la dosis, es decir, a más dosis menor biodisponibilidad. El MTX alcanza mayores concentraciones en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, alcanzando a largo plazo, concentraciones similares a las séricas[8,78,94] .

En general, el MTX ha demostrado ser efectivo, al reducir el número de articulaciones inflamadas (25%) en un tiempo corto (12 a 24 semanas), la duración de la rigidez matutina (46%) y la VSG (15%), además de producir mejoría en el estado funcional y en la evaluación global de la enfermedad por el médico y el paciente (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[95].

CONCEPTOS CLAVES: Debido a la eficacia confirmada, el bajo costo, el esquema de dosificación y la seguridad, el MTX es el FAME sintético de elección en pacientes con diagnóstico reciente de AR, teniendo en cuenta que este puede ser utilizado en monoterapia o en combinación. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Varios estudios han mostrado un aumento en la eficacia con un perfil de toxicidad aceptable, al utilizar combinaciones como la de glucocorticoides, MTX y SSZ, y han mostrado aun más eficacia la combinación de Anti-TNFα con MTX (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[11].

- **LEFLUNOMIDA:**

La LFN es el FAME sintético introducido más recientemente para el tratamiento de la AR, se cree que su mecanismo de acción está basado en la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa[96], enzima clave en la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina, (las células en división necesitan aumentar la reserva de estos nucleótidos alrededor de 8 veces para pasar de la fase G1 del ciclo celular a la fase S del crecimiento celular, debido a esto en presencia de LFN esta reserva solo se aumenta al doble)[4], lo que le confiere propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiproliferativas sobre los linfocitos autoinmunes[78]. Los linfocitos T activados, sintetizan pirimidinas por este mecanismo principalmente, debido a esto, parecen ser sensibles al efecto de la LFN, de igual forma, este medicamento también inhibe el factor de

necrosis tumoral alfa (TNFα), mediado por el factor de transcripción kB (NF-kB)[97].

La LFN se administra por vía oral, y una vez administrada se transforma en metabolito activo en la pared del tracto gastrointestinal y en el hígado, su eliminación es por vía renal y TGI con circulación enterohepática.

Dosis: se inicia con una dosis de 100 mg/día durante tres días, seguida de una dosis de 20 mg/día, siempre en una sola dosis[78]. El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 o 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 o 6 meses[8,98].

Diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados, en los cuales se evaluó la efectividad y la seguridad de la Leflunomida en pacientes con AR, al comparar sus resultados con los obtenidos con MTX y SSZ, mostraron que este medicamento es efectivo y seguro en la disminución de los signos y síntomas de la AR, siendo sus efectos comparables con los del MTX y la SSZ en todos los parámetros clínicos evaluados, además, es importante destacar su rápido inicio de acción y la disminución de la progresión radiológica en un lapso de 6 a 12 meses (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[99].

La combinación de LFN y MTX ha mostrado ser eficaz en pacientes con AR con poca respuesta al MTX (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C). No obstante, se debe utilizar esta combinación después de un adecuado balance riesgo-beneficio realizado por el especialista, debido a que ambos medicamentos son hepatotóxicos y se desconocen los efectos a largo plazo[100].

CONCEPTOS CLAVES: La LFN es el FAME sintético más recientemente utilizado en el tratamiento de la AR, diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados, han mostrado que este medicamento es seguro y efectivo en la disminución de la actividad de la AR. Puede ser utilizado en combinación con otros FAMEs previo balance riesgo-beneficio.

- **SULFASALAZINA:**

la SSZ es un profármaco de tipo sulfamídico que se descompone en el colon a una molécula de 5-aminosalicílico y otra de sulfapiridina, se cree que esta última es la responsable del efecto terapéutico en la AR, al interferir con la síntesis de eicosanoides (especialmente leucotrieno B4 y tromboxano A2), barriendo radicales libres de oxigeno proinflamatorio e inhibiendo la angiogénesis sinovial y la proliferación de fibroblastos, además, inhibe la quimiotaxis y la migración de células inflamatorias. Por otro lado, la SSZ disminuye el número de linfocitos activados circulantes con lo que se produce la reducción de IgM, FR, IL-1, IL-6, TNFα y metaloproteinasas[78]

La SSZ se introdujo en el tratamiento de la AR en 1939, cuando se pensaba que esta enfermedad tenía un origen infeccioso, la sulfasalazina parece tener un efecto benéfico en el tratamiento de la AR, con un inicio de acción más rápido que otros FAMEs como las sales de oro, la DPE y los antimaláricos. Su eficacia ha sido comparada con MTX y sales de oro, produciendo una disminución el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y tumefactas, y una mejoría significativa en la fuerza de prensión.

Dosis: se ha recomendado un incremento gradual de la dosis, iniciando con 500 mg/día durante la primera semana con aumentos de 500 mg/día cada semana hasta llegar a 2-3 g/día. La aparición del efecto tarda aproximadamente 12 semanas[11,78,92].

En una revisión sistemática de la literatura se analizaron seis estudios clínicos controlados (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A), que incluyeron 468 pacientes en tratamiento con SSZ para comparar sus efectos con placebo. Los resultados mostraron un beneficio estadísticamente significativo, en el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y la VSG. Los abandonos debido a reacciones adversas fueron significativamente superiores en el grupo de la SSZ. Siendo las reacciones principales las gastrointestinales en 10% de los pacientes y las mucocutáneas en 7%. El 2% de los pacientes tuvieron anormalidades hematológicas que requirieron la descontinuación del tratamiento[101,102].

CONCEPTOS CLAVES: En diferentes estudios clínicos la SSZ ha demostrado beneficios clínicamente y estadísticamente significativos en la puntuación para articulaciones sensibles, dolorosas e inflamadas, y en la VSG en pacientes con AR.

- **ANTIMALÁRICOS:**

Los antimaláricos son de gran utilidad en casos de AR y lupus eritematoso sistémico (LES), y han sido utilizados durante décadas en el tratamiento de la AR[11], pertenecen al grupo de los 4-aminoquinolinas, que incluyen la cloroquina (CLQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), estos medicamentos se concentran en los lisosomas y pueden perturbar la función procesadora de antígenos por los macrófagos y los monocitos, interfiriendo de esta forma con funciones enzimáticas importantes para la expresión proinflamatoria, además, estos medicamentos inhiben la producción de IL-1 y enzimas como la colagenasa y la fosfolipasa A2[78].

En Colombia el uso de estos medicamentos, sigue siendo un régimen terapéutico valioso, especialmente en combinación con MTX u otros FAMEs, aunque la acción antirreumática de estos fármacos es leve, parecen potenciar la acción del MTX y disminuir la toxicidad de este a nivel hepático. El bajo costo, la disponibilidad y la mayor efectividad en el control del compromiso articular, hacen que la CLQ sea el antimalárico más utilizado en Colombia, debido a su bajo costo y cubrimiento en el plan obligatorio de salud (POS), sin embargo su toxicidad es mayor que la de la HCQ, por lo que requiere un control más estricto de su seguridad[11,103].

Dosis: se usan en dosis de 4 mg/kg/día (250 mg/día) vía oral de CLQ y 6 mg/kg/día (200-400 mg/día) de HCQ. La respuesta puede tardar de 4 hasta 6 meses en aparecer, tiempo después del cual si no han mostrado respuesta se consideran inefectivos[11,78,92].

Los principales ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo de los antimaláricos, favorecen a la HCQ, con niveles de significancia estadística ($p<0.005$) en la mayoría de las medidas (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[104,105,106].

CONCEPTOS CLAVES: La CLQ es el antimalárico más usado en Colombia, debido a su bajo costo y al cubrimiento en el POS, sin embargo, tiene más problemas de seguridad que la HCQ.

- **SALES DE ORO:**

Estos compuestos se han utilizado en el tratamiento de la AR desde 1929. El valor terapéutico de los mismos se confirmó, en estudios controlados que demostraron su utilidad para reducir la actividad de la enfermedad y disminuir la destrucción del cartílago[4]. A pesar de que actualmente ya no son utilizados, fueron considerados como una buena alternativa para el manejo de la AR del adulto y juvenil. Se acepta que alrededor del 60% de los pacientes después de un periodo entre dos y seis meses con estos compuestos presentan mejoría[107].

Entre los compuestos que fueron más utilizados se encuentran el aurotiomalato y la aurotioglucosa, que se administran por vía parenteral y el auranofin, el cual se administra por vía oral[11].

Las formas parenterales tienen aproximadamente 50% de peso en oro, mientras que la forma oral tiene aproximadamente 29% de oro en peso, estos compuestos son hidrosolubles y contienen el oro en forma aurosa monovalente, unida a radicales de azufre para su estabilización. Durante la fagocitosis de los polimorfonucleares se libera cianuro, el cual se une al oro formando así aurocianuro, el cual tiene características liposolubles y por lo tanto puede pasar al espacio intracelular, allí regula la expresión génica inhibiendo la unión de factores de transcripción a sus elementos de respuesta en el ácido desoxirribonucleico (ADN); con todo esto, se consigue la reducción en la expresión de citoquinas proinflamatorias, metalo-proteinasas y moléculas de adhesión celular.

El oro tiene un amplio volumen de distribución, la concentración en el líquido sinovial es aproximadamente la mitad de la sérica y tiende a acumularse selectivamente en los lisosomas de células sinoviales y macrófagos; lo que determina que su vida media biológica sea mayor que su vida media plasmática. Las sales de oro, se eliminan principalmente por vía renal[78].

Dosis: Parenteral: se administran 10 mg vía IM la primera semana en una sola dosis, 25 mg la segunda y 50 mg la tercera, hasta completar un máximo de 800 a 1000 mg de dosis total o 6 meses de tratamiento.

Oral: la vía oral es menos tóxica pero menos efectiva, se inicia con 3 mg/día durante 15 días hasta un máximo de 9 mg/día, la dosis promedio es de 6 mg/día.

Ajuste de dosis en deterioro renal: Clcr 50-80 ml/min: reducir la dosis al 50%Clcr <50 ml/min: evitar su uso[92].

CONCEPTOS CLAVES: Con la llegada de los FAMEs biológicos y teniendo en cuenta su mayor especificidad en el tratamiento de la AR, medicamentos como las sales de oro son de poca utilidad actual en nuestro medio.

- **AZATIOPRINA:**

La AZT es un derivado imidazol de la 6-mercaptopurina, la cual antagoniza la síntesis de pirimidinas, con lo que puede inhibir la síntesis de ADN, Ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, y también puede interferir con el metabolismo celular e impedir de esta forma la mitosis[92]. Su mecanismo de acción aun permanece desconocido, pero se relaciona con inmunosupresión[4]. La eficacia de la AZT ha sido comprobada en pacientes resistentes al tratamiento, el problema es que algunos pacientes no la toleran. En general, se considera que la AZT tiene más riesgos asociados que otras opciones de tratamiento por lo que en general se usa en el tratamiento de algunas manifestaciones extraarticulares[9,17].

Dosis: la azatioprina se administra por vía oral a dosis de 50-100 mg día, con una dosis máxima de 2.5 mg/kg/día. La respuesta terapéutica se alcanza generalmente a las 12 semanas[92], la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal[8].

- **CICLOSPORINA:**

La CSA inhibe la producción y liberación de IL-2 y la activación de los linfocitos T[92]. La CSA en monoterapia o en combinación con MTX puede ser útil en algunos pacientes con AR resistente al tratamiento, pero la nefrotoxicidad, las interacciones farmacológicas y el alto costo han limitado su uso.

Dosis: Este medicamento se utiliza a dosis de 2.5-5 mg/kg/d. La dosis inicial se puede incrementar en 0,5mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.

Estudios clínicos controlados con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la ciclosporina en pacientes con AR, reunieron un total de 318 pacientes y compararon sus efectos con aquéllos obtenidos con el placebo (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B), los resultados mostraron mejoría significativa en el número de articulaciones inflamadas, se observó reducción en el dolor, mejoría en el estado funcional y disminución de la progresión radiológica a las 16 semanas de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron: dolor de cabeza, temblor distal, dispepsia, náuseas y parestesia[108,109].

CONCEPTOS CLAVES: En la actualidad la CSA es poco utilizada en el tratamiento de la AR. Aunque los estudios clínicos controlados han evaluado la eficacia en el tratamiento de la misma, la nefrotoxicidad, las interacciones farmacológicas y el alto costo han limitado su uso.

- **D-PENICILAMINA:**

La DPE es un agente quelante que forma complejos solubles con metales pesados, estos complejos son excretados en la orina. La DPE disminuye el FR, la IgM y la actividad de las células T, pero no la actividad de las células B[92]. En general, los beneficios de este medicamento en la AR parecen ser comparables con los obtenidos con los FAMEs, aunque su toxicidad es significativamente más alta[9,11,56].

Dosis: 125 – 500 mg/día, vía oral. Se inicia el tratamiento con 125-250 mg/día, si no hay mejoría, se aumenta la dosis a las 8 semanas a razón de 125 mg/día. La dosis puede aumentarse gradualmente cada 8 semanas, hasta 500-750 mg/día. El medicamento debe administrarse 2 h antes de la comida principal[8.]

En un análisis sistemático de la literatura (Nivel evidencia 2, grado de recomendación B) se evaluó la eficacia y la seguridad de la D-penicilamina al comparar sus resultados con placebo.

Los resultados mostraron efectividad de este medicamento para disminuir el número de articulaciones dolorosas, la VSG y la evaluación global del médico con dosis de 250 a 500 mg/día. Los abandonos debido a efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo de la D-penicilamina, siendo las más frecuentes las renales y las hematológicas[110,111].

CONCEPTOS CLAVES: La DPE se utiliza en pacientes con AR resistente al tratamiento con otros FAMEs sintéticos y puede retrasar la progresión de las erosiones, sin embargo puede ser mas tóxica que el MTX o la SSZ y raramente se utiliza.

CICLOFOSFAMIDA:

La CFA es un agente anquilante que impide la división celular y la síntesis de ADN. La CFA también posee potente actividad inmunosupresora. Este medicamento está indicado como última línea de tratamiento en AR, cuando no se ha logrado una respuesta adecuada a los otros tratamientos, o debido a la gravedad misma de la enfermedad en un momento determinado. No obstante, actualmente se usa principalmente en el manejo de algunas complicaciones extrarticulares[56].

Dosis: Se utiliza en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral y en dosis de 500 mg a 1 g por m2 de superficie corporal en pulsos intravenoso. Se recomienda su uso mediante pulsos intravenosos, por ser tan eficaces como la administración oral y presentar menores efectos secundarios[8,11].

CONCEPTOS CLAVES: Actualmente las sales de oro, la AZT, la CSA, la DPE y la CFA son poco utilizadas en el tratamiento de la AR; generalmente se utilizan en casos específicos y en la mayoría de los casos, para el manejo de algunas complicaciones extraarticulares.

La tabla 7 muestra los principales FAMEs sintéticos, sus dosis y la forma de administración.

PRINCIPALES FAMEs, DOSIS Y CARACTERÍSTICAS			
MEDICAMENTO	**DOSIS**	**FORMA DE ADMINISTRACION**	**FORMA FARMACEUTICA**
Metotrexato	7.5 mg-25 mg semana	Con alimentos para disminuir efectos adversos gastrointestinales	Tabletas: 2.5 mg; Solución inyectable: 5 mg/2 ml; polvo para inyección: 50 mg/5 ml.
Leflunomida	100 mg/día durante tres días (dosis de carga), seguida de una dosis de 20 mg/día (dosis de mantenimiento)	Indiferente: con o sin alimentos	Tabletas o capsulas: 10 mg, 20 mg y 100 mg
Sulfasalazina	500 mg/día durante la primera semana con aumentos de 500 mg/día cada semana hasta llegar a 2-3 g/día	Con alimentos para disminuir malestar estomacal	Tabletas: 500 mg
Antimaláricos	Cloroquina: 4 mg/kg/día (250 mg/día). Hidroxicloroquina: 6 mg/kg/día (200-400 mg/día)	Con alimentos para disminuir malestar estomacal	Cloroquina: Tableta o capsula 150 mg y 250 mg hidroxicloroquina: tableta 200 mg y 400 mg
Azatioprina	50-100 mg/d, dosis máxima 2.5 mg/kg/d	Indiferente: con o sin alimentos	Tableta 50 mg
Sales de oro	Parenteral: 10 mg/semana vía IM hasta 50 mg/semana. Oral 3 mg/día durante 15 días hasta un máximo de 9 mg/día.	Indiferente: con o sin alimentos	Parenteral: Sln Inyectable 10 mg, 25 mg y 50 mg. Oral: tableta de 3 mg
Ciclosporina	2.5-5 mg/kg/día	Se absorbe mejor con el estomago vacío, aunque en forma incompleta, los alimentos aumentan la biodisponibilidad.	Tabletas 25 mg, 50 mg y 100 mg Parenteral: 500 mg-1 g polvo para inyección; Solución oral 100 mg/mL
D-Penicilamina	120/240 mg/día Dosis máxima 750 mg/día	Con el estomago vacío	Capsulas 125 m g y250 mg; Tableta 50mg y 250 mg.
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día por vía oral o de 500 mg a 1 g por m2 de superficie corporal en pulsos intravenosos	Indiferente: con o sin alimentos	Tableta 50 mg; polvo para inyección 200 mg, 500 mg y 1000mg

Tabla 7. Principales FAMEs, dosis y modo de administración. mg: miligramo, Kg: kilogramo, ml: mililitro.

CONCEPTOS CLAVES: En años recientes, Diferentes estudios han comparado la respuesta terapéutica en pacientes tratados con FAMEs sintéticos en etapas tempranas de la enfermedad, con aquellos tratados tardíamente, los resultados de estos estudios han mostrado que el tratamiento temprano con estos medicamentos está asociado con una mejoría de los signos y síntomas y con la disminución de la progresión del daño articular.

➢ FÁRMACOS ANTIRREUMATICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS

En algunos pacientes, a pesar del adecuado uso de los FAMEs sintéticos e incluso la combinación entre estos, la actividad de la enfermedad no logra ser controlada, ya sea por la limitada eficacia o por la aparición de efectos adversos de los medicamentos, en este sentido, los pacientes siguen presentando dolor, inflamación, daño articular y por ende disminución de la calidad de vida[17]. Sin embargo, debido al mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, se han desarrollado nuevos medicamentos más efectivos y en principio mejor tolerados conocidos como medicamentos biológicos[9].

La eficacia de los agentes biológicos para el tratamiento de la AR está bien establecida, tanto en pacientes con AR resistente a los FAMEs sintéticos, como en aquellos con sospecha o con diagnóstico confirmado de AR temprana o muy temprana (realizado por un reumatólogo). De forma general, se acepta que la AR temprana es la que lleva una duración inferior a dos años, y la AR muy temprana es aquella con una duración inferior a los tres meses, teniendo en cuenta que ambas deben cumplir los criterios diagnósticos del ACR[22,112].

En este sentido, gracias a la mayor disponibilidad de los agentes biológicos, ha mejorado la capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con AR y de modificar significativamente la evolución en otros[6].

CONCEPTOS CLAVES: Un tratamiento temprano es crucial para alcanzar resultados óptimos, por lo tanto, la identificación de pacientes con AR temprana es esencial para alcanzar la remisión.

- **FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (Anti-TNFα)**

Los fármacos Anti-TNFα han sido aprobados para el tratamiento de la AR desde el año 2000. En la última década, los Anti-TNFα se han convertido en una importante herramienta terapéutica para el tratamiento de los pacientes con AR establecida, temprana y muy temprana.

Los 3 agentes Anti-TNFα actualmente comercializados son Adalimumab (ADA), Etanercept (ETN) e Infliximab (IFX) los cuales se encargan de modificar los efectos biológicos del TNFα, que como se ha mencionado, es una citoquina mediadora de la inflamación crónica producida en la AR.

Estos medicamentos han mostrado una mejora significativa en el curso de la enfermedad, al modificar la probabilidad de remisión y al reducir o detener la destrucción articular[113].

Los medicamentos biológicos deben ser usados en pacientes que han fallado al uso adecuado de 2 o más FAMEs sintéticos (uno de ellos debe ser MTX o Leflunomida). Siempre y cuando no esté contraindicado, se recomienda usarlos asociados a MTX, su prescripción es exclusiva del reumatólogo (Recomendación Grado A y D)[17]. Generalmente, los Anti-TNFα, tienen una mayor eficacia con MTX que sin él, tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista radiológico (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[114,115,116,117].

CONCEPTOS CLAVES: En la actualidad se han realizado varios estudios comparativos entre estos agentes los cuales han demostrado la eficacia, la seguridad y la capacidad de estos medicamentos de mejorar la calidad de vida en los pacientes con AR.

ADALIMUMAB (ADA):

El adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo inmunoglobulina G1 (gráfico 9) y antagonista del TNFα elaborado mediante ingeniería genética. Este anticuerpo monoclonal ha mostrado una alta especificidad y afinidad por el TNFα y tiene una vida media terminal similar a la de la Ig G1 (aproximadamente 2 semanas). El ADA actúa bloqueando la interacción entre el TNFα y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNFα.

El ADA asociado o no a MTX o en combinación con otros FAMEs, es un medicamento eficaz en el tratamiento de la AR[55,118,119].

Dosis: El ADA se administra en dosis de 40 mg SC cada 2 semanas, sin embargo, cuando el ADA es utilizado en monoterapia, los pacientes que presentan disminución en la respuesta terapéutica, pueden beneficiarse de un aumento de la dosis de adalimumab a 40 mg/cada semana, no obstante el costo aumenta significativamente[120].

ETANERCEPT (ETN):

El Etanercept (Enbrel®, Etanar®) es un dímero de una proteína quimérica que resulta genéticamente de la fusión entre la unión de la porción p-75 del receptor del TNFα con el fragmento constante (Fc) de la inmunoglobulina G1 humana[55] (gráfico 9). Este medicamento contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular de 150 kDa. El ETN actúa al inhibir competitivamente la unión del TNFα a sus receptores de superficie celular y de este modo impide la respuesta celular inflamatoria mediada por esta citoquina[9]. El ETN en combinación con MTX (a no ser que este contraindicado), está indicado en el tratamiento de AR activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluido el MTX ha sido insuficiente.

Dosis: La dosis recomendada en los pacientes con AR es de 25 mg subcutáneos dos veces a la semana o 50 mg subcutáneos semanales[55].

En este sentido, el ETN en monoterapia o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones (medido a través de análisis radiológico) y ha mostrado mejorar la función física[121].

El ETN en monoterapia o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones (medido a través de análisis radiológico) y ha mostrado mejorar la función física

INFLIXIMAB (IFX):

El infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano–murino) tipo Inmunoglobulina G1 (gráfico 9) elaborado mediante tecnología recombinante, que inhibe de manera específica el TNFα, tanto la forma soluble como la transmenbrana. Dosis: La dosis habitual en los pacientes con AR es de 3-5 mg/Kg a la semana 0 con posteriores aplicaciones a la semana 2, 6 y de ahí en adelante cada 8 semanas, mediante infusión intravenosa durante un periodo de 2 horas[9,55]. Al igual que con los demás Anti-TNFα, El IFX debe administrarse concomitantemente con MTX, siempre y cuando no esté contraindicado.

La respuesta clínica con IFX se alcanza generalmente dentro de las primeras 12 semanas de

tratamiento, si hay respuesta inadecuada o disminución de esta, después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de 1.5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7.5 mg/kg cada 8 semanas, también se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 6 semanas, teniendo en cuenta , que si se alcanza una adecuada respuesta, se debe mantener a los pacientes con la dosis o intervalo de dosificación seleccionados.

En pacientes quienes no presenten respuesta terapéutica adecuada dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis, se debe considerar cuidadosamente si continuar o no con el medicamento[112].

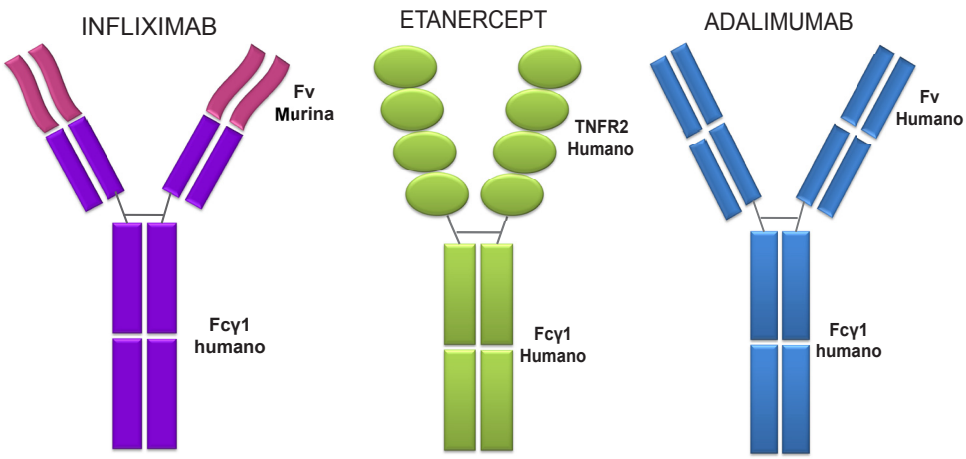

Gráfico 9. Estructuras de los Anti-TNFα. Infliximab; etanercept y adalimumab. Fv (fracción variable), Fcy1 (fracción constante), TNFR2 (receptor 2 del factor de necrosis tumoral).

CONCEPTOS CLAVES: En la actualidad se han realizado varios estudios comparativos de estos tres agentes con FAMEs sintéticos, los cuales han demostrado la eficacia, la seguridad y la capacidad de estos medicamentos de mejorar la calidad de vida en los pacientes con AR.

Otros dos Anti-TNFα, certolizumab (CTZ) y golimumab (GOL) (gráfico 10), se hallan en desarrollo clínico y están próximos a ser lanzados (Entre el 2010-2011).

El certolizumab (Cimzia®) es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNFα expresado en Escherichia coli y conjugado con polietilenglicol (PEG), lo que lo diferencia adalimumab, el infliximab y el golimumab[124].

Por su parte el Golimumab (Simponi®) es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante. Dicho medicamento forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNFα humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNFα a sus receptores[125].

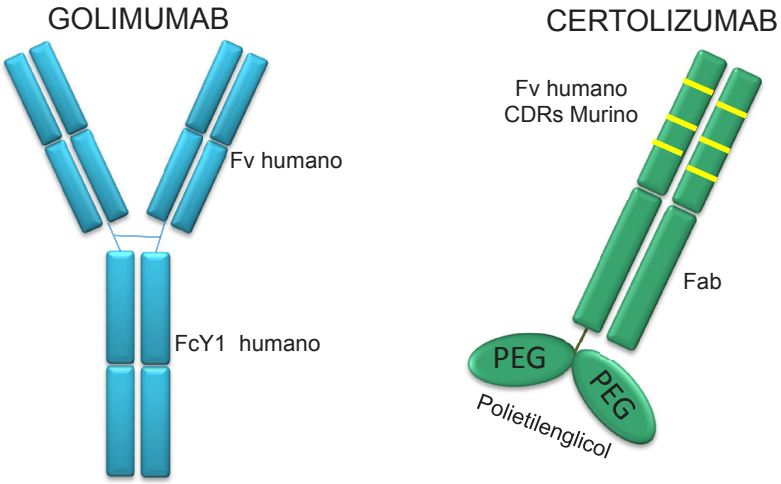

Gráfico 10. Estructuras de Golimumab y certolizumab. Fv (fracción variable), Fcy1 (Fracción constante), Fab (fragmento de unión al antígeno)

- **FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA CO-ESTIMULACIÓN DE LAS CÉLULAS T**

ABATACEPT (ABT):

A pesar de las significantes mejoras asociadas con la introducción de los fármacos Anti-TNFα, proporciones razonables de fallo terapéutico y respuestas no óptimas han sido reportadas con estos fármacos, lo que ha generado la necesidad de buscar terapias alternativas.

Las células T, tienen un rol muy importante en la patogénesis de la AR, el ABT (orencia®) es una proteína de fusión recombinante compuesta por la porción del dominio extracelular del CTLA-4 unida a la porción Fc inactiva de la Ig G1 (ver grafico 11) que actúa al interrumpir la activación de las células T a través de la vía de coestimulación CD28-CD80/86, la cual es requerida para la activación de las células T.

Muchos ensayos clínicos han confirmado la seguridad y la eficacia de este medicamento en el tratamiento de la AR[126].

El ABT es producido por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino, su peso molecular aproximado es de 92 kDa, su uso aprobado en diciembre del 2005 por la FDA[11]; este medicamento, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo al menos un Anti-TNFα.

Dosis: se administra en las semanas 0, 2 y 4, y posteriormente cada 4 semanas, en infusión IV de 30 min de acuerdo al peso como muestra la tabla 8.

PESO	mg DE ABATACEPT	# DE VIALES
< 60 Kg	500 mg	2
60-100 Kg	750 mg	3
> 100 Kg	1000 mg	4

Tabla 8. Dosificación de abatacept (ABT) en la AR acorde al peso del paciente.

- **FÁRMACOS DEPLETORES SELECTIVOS DE CELULAS B**

RITUXIMAB (RTX):

El Rituximab (Mabthera®) fue el primer agente depletor selectivo de células B aprobado para la AR[127]. Este medicamento es producido por ingeniería genética a partir de las células ováricas de hámster chino; es una inmunoglobulina tipo G1 que contiene secuencias murinas en las cadenas pesadas y ligeras de la fracción variable (Fab) y secuencias humanas tipo inmunoglobulina Ig G1 en la fracción constante (Fc) (ver grafico 11); las secuencias murinas, se unen específicamente al receptor CD20 de los linfocitos B y las secuencias humanas permiten la activación efectiva de los mecanismos mediados por el complemento; con todo esto, el RTX depleta de forma selectiva los linfocitos B con lo que se consigue disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias.

Es importante recordar que el RTX depleta los linfocitos B CD20 positivo, es decir, los linfocitos B desde su fase madurativa pre-B hasta las células de memoria, por tal motivo, se conservan los progenitores (célula madre y linfocito pro-B) y las células ya diferenciadas (células plasmáticas de vida larga), con lo que se mantiene la activación de los linfocitos T y la producción de anticuerpos[128,129].

RTX en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR

activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo uno o más tratamientos con Anti-TNFα.

Dosis: Se administra 1 gr en la semana 0 y 2, para un total de 2 dosis. Si se considera repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas[130].

CONCEPTOS CLAVES: Los intervalos de aplicación del RTX suelen ser variables dependiendo de la actividad de la enfermedad, sin embargo generalmente son 6, 12 o más meses. Es importante tener presente que si se considera repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas.

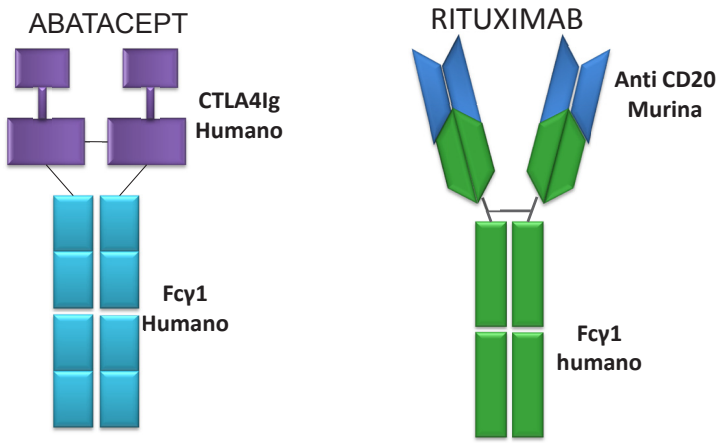

Gráfico 11. Estructuras del abatacept y rituximab. CTLA4Ig (dominio extracelular del antígeno 4), Fcγ1 (fracción constante), Anti-CD20 (antígeno CD20).

- **FARMACOS INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA 6**

TOCILIZUMAB (TCZ):

La IL-6 es un mediador esencial para la regulación del sistema inmunitario, sin embargo, la producción excesiva de esta citoquina conduce a la inflamación y a su correspondiente proceso patológico.

Normalmente, la IL-6 se une a su receptor IL-6R y posteriormente a la glicoproteína 130 (gp130) generándose así un complejo de alta afinidad IL-6/IL-6R/gp130 el cual produce una serie de mecanismos moleculares proinflamatorios involucrados en el proceso de inflamación y

destrucción articular característicos en la AR[131].

El Tocilizumab (Actemra®) es un nuevo anticuerpo monoclonal murino-humanizado (gráfico 12) que inhibe de competitivamente la unión de la IL-6 a su receptor (IL-6R) con lo que impide la activación de los mecanismos proinflamatorios mencionados antes.

El estudio AMBITION, evaluó la efectividad del TCZ en monoterapia versus MTX en monoterapia en pacientes con AR moderada a severa. Los resultados de este estudio doble ciego, aleatorizado, doble simulación, de grupos paralelos demostró que TCZ en monoterapia es superior a MTX en monoterapia independientemente del uso previo de MTX con una respuesta ACR20 más alta (69.9% vs. 52.5%; $p<0.001$), y un DAS28 <2.6 (33.6% VS 12.1%)[132].

El TCZ en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a severa, en pacientes que no han respondido o han presentado intolerancia a terapia con uno o más FAMEs sintéticos o a los anti-TNFα, teniendo en cuenta que el TCZ puede ser utilizado en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación al MTX.

DOSIS: la dosis recomendada de TCZ para pacientes adultos es de 8mg/kg cada 4 semanas mediante infusión intravenosa[133].

CONCEPTOS CLAVES: A la fecha, el TCZ es el único agente biológico que ha demostrado eficacia superior en monoterapia que el MTX en monoterapia.

- **FARMACOS INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA 1**

ANAKINRA (ANK):

Anakinra es un antagonista competitivo no glucosilado (fabricado mediante tecnología de ADN recombinante) del receptor de IL-1 expresado en ***E. coli***. Se diferencia de la forma humana en un residuo metionina que se encuentra en la posición N-terminal de la molécula. Este medicamento contiene 153 aminoácidos y tiene un peso molecular de 17,3 kDa (gráfico 12).

Para bloquear la acción de la IL-1 es necesario que más del 95% de los receptores estén ocupados por el IL-1Ra (antagonista natural de la IL- 1). Este fármaco está indicado, en combinación con MTX, en el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en aquellos pacientes en los que este haya sido ineficaz. La dosis recomendada es de 100 mg/día administrada por vía subcutánea[9]. Sin embargo, en Colombia no hay experiencias terapéuticas con ANK en pacientes

con AR debido a que el medicamento no está aprobado para uso en el país.

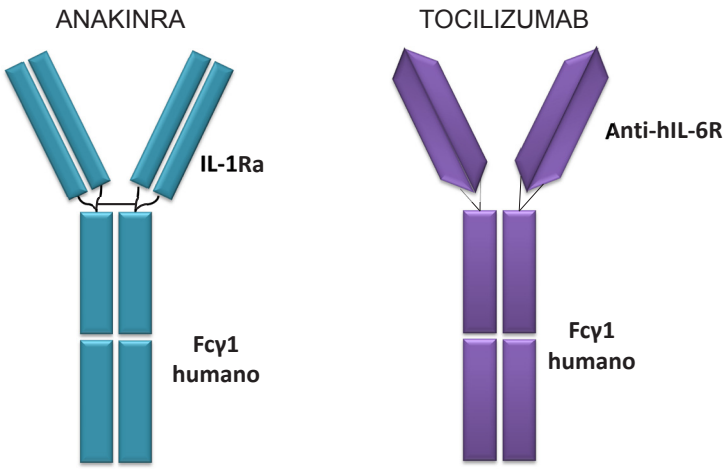

Gráfico 12. Estructuras de Anakinra y Tocilizumab. Fcγ1 (Fracción constante), IL-1Ra (receptor humano para la IL-1), Anti-hIL-6R (receptor para la IL-6)

En general se puede concluir que el tratamiento de pacientes con AR consiste generalmente de: 1) FAMEs sintéticos solos o en combinación y 2) FAMEs biológicos solos o en combinación con uno o más FAMEs sintéticos (generalmente MTX); Sin pasar por alto que los medicamentos biológicos no se utilizan combinados entre sí debido a que muchas de estas combinaciones han mostrado aumento de la toxicidad (particularmente infecciones)[134]. La tabla 9 muestra los FAMEs biológicos, su dosificación y sus nombres comerciales.

Grupo	Medicamento	Dosis	Nombre comercial-presentación
Anti-TNFα	Adalimumab (ADA)	40 mg cada 15 días, en inyección subcutánea. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de aplicación a cada 7-10 días.	Humira®, jeringas precargadas de 40 mg.
	Etanercept (ETN)	25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana (a intervalos de 72-96 horas) o 50 mg una vez por semana.	Enbrel®, Viales de 25 mg y 50 mg. Etanar® Viales de 25 mg.
	Infliximab (IFX)	3 mg/kg en infusión intravenosa durante un período de 2 horas semana 0, 2 6 y posteriormente cada 8 semanas. Puede aumentarse a 5 mg/kg o acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas.	Remicade®, Vial liofilizado 100 mg.
	Certolizumab (CTZ)	400 mg (2 inyecciones de 200 mg cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas.	Cimzia®, jeringas precargadas de 200 mg.
	Golimumab (GOL)	50 mg una vez al mes.	Simponi®, jeringas precargadas de 50 mg.
Inhibidores de la co-estimulación de células T	Abatacept (ABT)	Se ajusta al peso corporal: <60 kg: 500 mg de 60 a 100 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg Infusión intravenosa durante 30 minutos. Semana 0,2 y 4 y, posteriormente cada 4 semanas.	Orencia® viales liofilizados de 250 mg para reconstituir.
Depletores selectivos de células B	Rituximab (RTX)	2 dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 Semanas. Cada 12 meses o según actividad clínica.	Mabthera® viales de 100 y 500 mg.
Inhibidores de la IL-6	Tocilizumab (TZC)	8 mg/kg Infusión intravenosa durante 1 hora cada 4 semanas.	Actemra® viales de 80 mg y 200 mg.
Inhibidores de la IL-1	Anakinra (ANK)	100 mg/día, en inyección subcutánea.	Kineret®, jeringas precargadas de 100 mg*

Tabla 9: FAMEs biológicos, dosificación y nombres comerciales. *El medicamento Anakinra no está disponible para uso en Colombia.

- **INDICACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES TRATADOS CON FAMEs SINTÉTICOS PREVIAMENTE.**

Antes de iniciar terapia biológica en pacientes manejados con FAMEs sintéticos previamente, se debe comprobar si las dosis y las pautas establecidas para cada uno de estos medicamentos se han utilizado correctamente.

En este sentido, son candidatos para la terapia biológica los pacientes que han sido tratados correctamente con al menos uno de los FAMEs sintéticos más relevantes y a pesar de esto no se haya conseguido el objetivo terapéutico o haya tenido que ser suspendido por toxicidad o intolerancia, en este caso, se recomienda iniciar un Anti-TNFα siempre que sea posible en combinación con MTX a dosis terapéuticas.

Por otro lado, si el paciente no ha sido tratado correctamente con los FAMEs, se recomienda que antes de iniciar tratamiento con medicamentos biológicos, se complete o se reinicie el tratamiento con FAMEs sintéticos a las pautas recomendadas.

En aquellos pacientes en quienes se haya conseguido la remisión de la AR con uno de los FAMEs sintéticos, pero una vez suspendido éste, la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nueva ciclo de tratamiento con el FAME que indujo la remisión antes de considerar la terapia con Anti-TNFα[6].

- **INDICACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES NO TRATADOS CON FAMEs SINTÉTICOS PREVIAMENTE.**

Debido a que los Anti-TNFα inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FAMEs sintéticos en cuanto a la disminución del daño articular, se considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un Anti-TNFα (en combinación con metotrexato o en caso de contraindicación al MTX en monoterapia) en pacientes con AR de inicio reciente en los que se sospeche una evolución especialmente agresiva[6].

CONCEPTOS CLAVES: Es importante que en la consulta médica el especialista establezca, de acuerdo a las características individuales del paciente y a sus antecedentes, cual es el FAME biológico más apropiado para cada paciente (Anexo 3).

3.2. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AR.

La evaluación de la efectividad del tratamiento en pacientes con AR tiene una relevancia importante debido a que con su valoración, es posible determinar la actividad de la enfermedad y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos para cada uno de los tratamientos.

Existen varios parámetros (Tabla 10) que se deben medir en todos los pacientes con el fin de evaluar la actividad de la enfermedad y de esta forma determinar si la terapia farmacológica está siendo efectiva. Algunos de estos parámetros son:

- Puntuación de la actividad de la enfermedad (Disease activity score 28 -DAS28-): mide el número de articulaciones dolorosas e inflamadas sobre un número total de 28 articulaciones. (valores de referencia)

- Dolor evaluado por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA) de 0-100 ó de 0-10.

- Evaluación general de la enfermedad por el médico y el paciente también mediante una EVA de 0-100 o de 0-10.

- Valores de los reactantes de fase aguda: VSG y PCR.

- Evaluación de la capacidad funcional mediante el HAQ (Anexo 1).

- Evaluación periódica del daño estructural, para esto, se recomienda realizar una radiografía de manos, pies y demás articulaciones afectadas, una vez al año por un periodo de tres a cuatro años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento con alguno de los agentes biológicos. Además de la lectura cualitativa habitual, es recomendable utilizar un método cuantitativo como el SENS (simple erosion narrowing score), el cual evalúa la presencia o ausencia de erosiones en manos y pies.

Hasta que no se hayan conseguido los objetivos terapéuticos, deberán realizarse evaluaciones al menos cada 3 meses, sin embargo, una vez conseguidos los objetivos, el periodo para la evaluación puede ampliarse pero sin superar los 6 meses, de esta manera, es posible tener un mejor control del paciente, de sus medicamentos y la efectividad de estos[6].

Cuando los reumatólogos evalúan la actividad global de la enfermedad en la práctica diaria, están más influidos por los cambios en la VSG y la PCR y por el número de articulaciones inflamadas que por el número de articulaciones dolorosas y la valoración global del paciente, lo

que, unido al hecho de que pequeñas variaciones en la VSG o PCR pueden provocar cambios desproporcionados en el DAS, hace pensar en la necesidad de otro índice de medida en la práctica diaria. En la evaluación de la European League Against Rheumatism (EULAR), la respuesta DAS definida como buena o moderada se correspondería con una respuesta ACR20 y ACR50 respectivamente[55].

CONCEPTOS CLAVES: Cada decisión terapéutica debe estar antecedida de la valoración de la efectividad del tratamiento actual, donde los parámetros utilizados principalmente son el DAS28, los valores de VSG y la evaluación global de la enfermedad percibida por el paciente.

PARÁMETROS PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA EFECTIVIDAD DE LA FARMACOTERAPIA				
Subjetivos	**Examen médico**	**Laboratorio**	**Radiográficos**	**Otros**
• Grado de dolor de la articulación. • Duración de la rigidez matutina. • Duración de fatiga. • Limitación funcional.	• Número de articulaciones inflamadas y dolorosas. • Problemas mecánicos en la articulación (pérdida de movimiento, inestabilidad, deformación). • Presencia de manifestaciones extraarticulares.	• Velocidad de sedimentación globular (VSG)/ niveles de proteína C-reactiva (PCR). • Factor reumatoide, anti-CCP. • Recuento de células sanguíneas. • Niveles de electrolitos. • Nivel de creatinina. • Niveles de enzimas hepáticas. • Análisis del líquido sinovial.	• Radiografías de las articulaciones afectadas.	• Valoración del estado funcional y de la calidad de vida usando cuestionarios estandarizados. • Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico. • Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente.

Tabla 10. Parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad y la efectividad de los tratamientos farmacológicos[9].

Además de todos estos parámetros, el ACR tiene establecidos varios criterios que definen la remisión clínica de los pacientes con AR, teniendo en cuenta que estos criterios han sido de gran utilidad para valorar la efectividad de resultados en los ensayos clínicos, pero no han sido muy utilizados en la práctica clínica.

- Estos criterios incluyen el ACR20, el ACR50 y el ACR 70. El criterio ACR20 consiste en el 20% de mejoría clínica, es decir, 20% de mejoría en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y mejoría del 20% en 3 de los 5 siguientes parámetros:
- Evaluación global por el médico.
- Evaluación global por el paciente.
- Medida funcional (discapacidad).
- Escala visual analógica de dolor.

Marcadores de fase aguda PCR y VSG.

En este sentido, el ACR50 y el ACR70 evalúan el 50% y el 70% de mejoría clínica respectivamente siguiendo los mismos lineamientos de evaluación que el ACR20[9,55].

3.2.1. REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS DE EFECTIVIDAD:

La efectividad de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la AR ha sido establecida en diferentes estudios, a continuación se citan los aspectos más relevantes de algunos de estos estudios.

- **FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS:**

RAZA ET AL: Es un estudio que evaluó a pacientes con Artritis temprana, y mostró que las concentraciones de varios tipos de células T, macrófagos y células estromales relacionadas con citoquinas como las interleuquinas 2, 4, 13, 17 y 15, el factor de crecimiento de fibroblastos y epidérmico, están significativamente elevadas en estos pacientes durante los primeros tres meses, mientras que en la AR establecida no se encuentra este patrón de citoquinas y si un predominio de TNFα. En los pacientes con artritis de inicio reciente se ha demostrado la eficacia del tratamiento precoz con FAMEs los cuales son más eficaces si se combinan con dosis intermedias de glucocorticoides[135].

CONCEPTOS CLAVES: El tratamiento intensivo con FAMEs sintéticos mejora la actividad de la enfermedad, la función física y la calidad de vida, además disminuye la progresión radiológica, sin embargo no se logran obtener los resultados que se observan en los pacientes tratados con Anti-TNFα.

- **FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLOGICOS:**

INFLIXIMAB:

La eficacia de este medicamento para inhibir el TNFα en pacientes con AR se demostró desde el primer ensayo clínico, ensayos posteriores, demostraron que su eficacia mejoraba y se mantenía cuando este medicamento se utilizaba en combinación con el MTX, debido a esto, los ensayos clínicos posteriores del desarrollo del medicamento se realizaron utilizando el tratamiento combinado[55]. Algunos de los resultados de estos estudios se muestran a continuación:

ATTRACT: es un estudio en el que se evaluó la efectividad del tratamiento combinado de IFX + MTX, los pacientes tratados con esta combinación, mostraron una respuesta satisfactoria de los indicadores de la inflamación medida mediante los criterios ACR20, ACR50 y ACR70. Además, se demostró que la eficacia de esta combinación se manifestaba con la menor progresión del daño articular, manifestada por una menor disminución del espacio articular y un menor número de erosiones articulares. En conclusión, a pesar de que la enfermedad se mantenía activa, en el grupo de tratamiento combinado de IFX + MTX se evitó la progresión radiológica en comparación con el grupo de MTX en monoterapia (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[136].

VANDER CRUYSSEN ET AL: es un estudio Europeo a largo plazo en el que se evaluó la efectividad mediante el DAS28, al cuarto año de tratamiento el 62 % de los pacientes presentaban un DAS28 <3.2 y hasta un 49.5 % un DAS28 <2.85. De esta forma, se demostró que el tratamiento combinado de IFX con MTX mejora tanto la función física, como la calidad de vida, disminuyendo además el número de pacientes que ven limitada su actividad laboral[137].

El BeST[138]: en un estudio reciente en pacientes con artritis menor a un año, el cual comparó los resultados clínicos y radiográficos de los siguientes esquemas de tratamiento:

- Monoterapia secuencial con FAMEs sintéticos (grupo 1).

- Tratamiento combinado de FAMEs sintéticos (grupo 2).
- Tratamiento combinado de FAMEs y dosis altas de glucocorticoides (grupo 3).
- Tratamiento combinado de MTX e IFX (grupo 4).

Se realizaron ajustes en el tratamiento cada 3 meses con el fin de alcanzar un DAS < 2.4. Un 71% de los pacientes del grupo 3 y un 74% de los del grupo 4 alcanzaron un DAS44 (calculado sobre un total de 44 articulaciones) igual o inferior a 2.4. La puntuación media en el HAQ en el primer año, fue de 0.7 en los grupos 1 y 2 y de 0.5 en los grupos 3 y 4. El incremento medio en la puntuación de Sharp (mide las erosiones en 17 articulaciones y los estrechamientos articulares en 18 articulaciones) fue respectivamente de 2.0, 2.5, 1 y 0.5 ($p<0.01$).

Un pequeño estudio controlado y doble ciego comparó el tratamiento con MTX en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con algún FAME sintético con el tratamiento combinado de MTX + IFX, al transcurrir un año, el 78% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado obtuvo el ACR50, mientras que en el grupo en monoterapia solo el 40% de los pacientes obtuvo el ACR50, además, un 67% frente al 30%, respectivamente, alcanzaron ACR70 y un promedio de DAS28 de 2,05.

Posteriormente tras la suspensión del IFX a la semana 54, se mantuvieron las diferencias en la calidad de vida medidas por el rheumatoid arthritis quality of life (RAQoL) y la puntuación del HAQ, sin embargo los resultados del DAS28 y la progresión radiográfica no fueron significativamente diferentes en los tratamientos a los 2 años.

Otro estudio de características similares, el ASPIRE23[139], evaluó los factores predictores de daño articular en pacientes con AR temprana que no habían recibido previamente ningún FAME. Las medidas de actividad clínica y progresión radiológica se registraron mediante la puntuación de Sharp/Van der Heide modificada (basal y en las semanas 14 y 54). El 39% de los pacientes en tratamiento combinado presentó progresión radiológica frente al 61% en el grupo de monoterapia ($p < 0,001$). Los pacientes con mayor puntuación basal en el índice de Sharp/Van der Hiede modificada mostraron menos progresión radiológica en el grupo de MTX+IFX frente a la monoterapia con MTX (–0,39 frente a 4,11; $p < 0,001$). El aumento de PCR, VSG y número de articulaciones inflamadas se asoció a mayor progresión del daño articular en el grupo de monoterapia con MTX frente al grupo de tratamiento combinado con MTX+IFX.

CONCEPTOS CLAVES: En diferentes estudios clínicos, se encontró que la efectividad del IFX se mejoraba y se mantenía al combinarse con MTX.

ETANERCEPT:

La eficacia y la seguridad de la combinación de ETN con MTX han sido evaluadas en diferentes ensayos abiertos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

WEINBLATT ET AL[140,141]: comparó ETN, a dosis de 25 mg 2 veces por semana, combinado con una dosis estable de MTX, frente a MTX en monoterapia. A la semana 24, el 71% de los pacientes en tratamiento combinado alcanzaron un ACR20 frente al 27% de los pacientes en monoterapia ($p<0.001$), 39% de los pacientes en tratamiento combinado frente a 3% de los pacientes en el grupo de monoterapia alcanzaron ACR50 y un 15% de los pacientes en tratamiento combinado frente a 0% de los pacientes en monoterapia alcanzaron ACR70 ($p=0.03$). Además, en el HAQ se observó mejoría en el grupo de tratamiento combinado, pasando de una puntuación de 1.5 a 0.8 (47%) en comparación con el grupo de monoterapia en el cual la puntuación fue 1.1 (27%). Estos beneficios del tratamiento combinado permitieron reducir tanto la dosis de MTX como la de glucocorticoides a los 3 años y estos fueron retirados en el 56% de los pacientes. La eficacia después de este periodo de tres años mostró que se alcanzaron respuesta de ACR20 el 77%; ACR50 el 47%, y ACR70 el 23%.

TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiografic Patient Outcomes)[142]: este ensayo evaluó la respuesta clínica, los cambios radiográficos y la tolerabilidad de la combinación ETN + MTX frente a cada uno de estos en monoterapia, en pacientes con respuesta inadecuada FAMEs diferentes al MTX. A la semana 52 el 43% de los pacientes en tratamiento combinado alcanzó un ACR70, frente a un 24% para los pacientes en tratamiento con ETN en monoterapia y a un 19% en los pacientes en tratamiento con MTX en monoterapia ($p < 0,0001$), además, obtuvieron una puntuación en el DAS <1.6 el 35%, el 16% y el 13% respectivamente ($p < 0,0001$). En lo relacionado con la puntuación global de Sharp al primer y segundo año de tratamiento, el tratamiento combinado fue más eficaz nuevamente, al obtener una puntuación promedio de Sharp total de 0,56 frente a 3,34 y 1,10, respectivamente. Después de un periodo de 104 semanas de tratamiento, el 78.4% de los pacientes en tratamiento combinado no presentó progresión radiográfica en comparación con un 60,2% para el ETN en monoterapia y un 68% para el MTX en monoterapia. En lo relacionado con el HAQ hubo un cambio en la puntuación igual o mayor a 0.22, al compararlo con las puntuaciones de los otros dos grupos en monoterapia ($p < 0,05$) (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Hyrich et al[143]: Es ensayo en el cual se demostró aumento en el número de remisiones en el 12% de los pacientes del grupo en tratamiento combinado de ETN con MTX u otro FAME sintético frente a un 5% de los pacientes en el grupo en tratamiento con MTX en monoterapia.

En general, varios grupos han evaluado la respuesta del ETN en la AR de comienzo reciente[144,145], y han obtenido resultados similares. Los resultados mostraron que a los 24 meses el 72% de los

pacientes en tratamiento combinado alcanzó ACR20 en comparación con el 29% en el grupo de MTX en monoterapia (p = 0,005); un 49% frente a 42% alcanzaron ACR50 y 29% frente a 24% alcanzaron ACR70 respectivamente (p no significativa), en cuanto a la progresión radiológica, medida mediante la escala de sharp, los pacientes en tratamiento combinado mostraron una menor progresión radiológica y menos erosiones que los pacientes en monoterapia (p= 0.001), sin que se encontraran diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la disminución del espacio articular. En lo relacionado con la función física del paciente, cerca del 55% de los pacientes en ambos grupos, presento una mejoría en el HAQ de 0.5 unidades en el primer año, el cual se mantuvo en el segundo año en el grupo de ETN + MTX y disminuyó al 37% en el grupo del MTX. ($p < 0.001$)

La efectividad de este medicamento en pacientes de edad avanzada (>65 años), también ha sido evaluada. Un estudio instauró 2 grupos que incluían pacientes de edad avanzada (>65 años) con AR temprana y AR establecida para comparar la respuesta con pacientes adultos jóvenes (<65 años).

A los 6 meses de tratamiento, las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en el grupo de tratamiento con ETN fueron del 70, el 45 y el 15% para adultos ancianos y del 65, el 39 y el 15% en los más jóvenes. En el estudio de extensión de AR establecida, las respuestas en el mes 72 fueron similares en ambos grupos (el 70, el 47 y el 11% frente al 73, el 53 y el 29%, respectivamente). En el grupo de AR temprana las respuestas ACR fueron menores en el grupo de adultos ancianos en el mes 24 (el 54, el 22 y el 14% frente al 77, el 54 y el 32%, respectivamente). Tras 12 meses de tratamiento combinado de ETN y MTX, las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 fueron del 77%, el 68% y el 39%, respectivamente. En ambos grupos de edad, la progresión radiográfica tras un año de tratamiento fue menor en el grupo combinado comparado con los grupos de monoterapia[146].

CONCEPTOS CLAVES: El ETN ha mostrado en los diferentes estudios, ser efectivo en el control de la actividad de la AR, evaluado mediante el DAS28, el HAQ, el índice de Sharp y los criterios del colegio americano de reumatología (ACR 20, ACR50 y ACR70).

En 1997 Moreland y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, en 180 pacientes con AR refractaria, quienes recibieron tres dosis diferentes de ETN por vía subcutánea (0.25mg, 2mg o 16mg, por m2 de superficie corporal) dos veces cada semana, por un periodo de tres meses. Los resultados mostraron mejoría en el conteo articular, marcadores de actividad y calidad de vida, además de disminución significativa de la actividad de

la AR, dependiente de la dosis (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[147].

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en 89 pacientes con AR activa a pesar de estar en tratamiento con MTX (15 a 25 mg/semana) durante seis meses, comparó ETN + MTX versus MTX + placebo, los resultados mostraron que la terapia combinada fue significativamente superior a la monoterapia ($p<0.001$) (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[148].

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, publicado por Moreland en 1999, evaluó en 234 pacientes durante 6 meses, la efectividad de ETN en monoterapia, en pacientes con AR activa sin respuesta a FAMEs sintéticos (incluyendo MTX y SSZ), los resultados mostraron mejoría en los criterios ACR 20, 50 Y 70 y en la puntuación del HAQ a los 3 y a los 6 meses en los pacientes tratados con ETN en comparación con placebo (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[149,150].

CONCEPTOS CLAVES: Los estudios muestran que el empleo de 25 mg de ETN 2 veces por semana, tienen la misma efectividad que una dosis única semanal de 50 mg del mismo medicamento, lo que se evidencio con porcentajes de ACR similares para las dos dosificaciones (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

ADALIMUMAB:

Van de Putte[151] es un estudio que evaluó la eficacia y la seguridad del ADA, en pacientes que no habían respondido a FAMEs sintéticos en monoterapia o en combinación. Los pacientes fueron aleatorizados en 5 grupos: 4 en tratamiento con ADA, (a dosis de 20 o 40 mg una o 2 veces por semana), y un grupo de placebo. Todas las dosis de ADA fueron más efectivas que el placebo cuando se evaluaron la ACR20, ACR50 y ACR70. El ADA en combinación con MTX ha demostrado mejor respuesta que en monoterapia.

El ARMADA[152], es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y con una duración de 24 semanas evaluó la respuesta del ADA a dosis de 20; 40, o 80 mg s.c. cada 2 semanas al combinarlas con MTX o placebo. El 47.8 %, el 67.2% y el 65.8% respectivamente, alcanzó la respuesta ACR20 a las 24 semanas en todos los grupos en que el fármaco se combinó con MTX en comparación con el 14.5% en el grupo de placebo asociado a MTX ($p <$ 0,001), el 31,9, el 55,2 y el 42,5% de los pacientes alcanzaron ACR50 en comparación con el 8.1% en el grupo placebo ($p = 0,003$; $p < 0,001$, y $p < 0,001$, respectivamente).

En cuanto al ACR70 el 26.9 y el 19.2 % de los pacientes alcanzaron este criterio con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente, en comparación con el 4.8% del grupo placebo. Por otro lado, se observo mejoría clínica significativa en el HAQ, esta tendencia en la respuesta se mantuvo en el estudio de extensión a 4 años e incluso al disminuir la dosis de glucocorticoides (63%), MTX (42%) o ambos (12%).

El estudio STAR[153]: (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Artritis) es un estudio doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad del ADA en combinación con FAMEs, dosis bajas de glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos. El estudio tuvo una duración de 24 semanas, los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos (ADA a dosis de 40 mg S.C cada 2 semanas o placebo) y continuaron con el tratamiento clásico que recibían. Durante el estudio, un 83,5% de los pacientes recibió concomitantemente un FAME sintético y/o glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos y/o analgésicos (97,3%). El 56% empleó un único FAME sintético; un 23,6% utilizó 2, y el 3,9% empleó 3 o más. Al comparar los pacientes con aquellos tratados con placebo, los que recibieron ADA alcanzaron una respuesta ACR estadísticamente superior.

El ensayo ReAct[155], es un estudio que evaluó la eficacia del ADA en combinación con otro FAME sintético, los resultados concluyen que el medicamento es bien tolerado tanto en monoterapia como en tratamiento combinado y que los resultados de la combinación con antimaláricos tiene una efectividad similar a la combinación con MTX.

Por otro lado, el ADA en comparación con MTX ha mostrado una mayor inhibición de la progresión radiológica al compararlo con MTX en monoterapia.

CONCEPTOS CLAVES: Los diferentes estudios clínicos del ADA mostraron que el medicamento es eficaz en el tratamiento de la AR en monoterapia o en combinación con otros FAMEs sintéticos, teniendo en cuenta que ha mostrado una mayor efectividad al combinarlo con MTX.

El ensayo PREMIER[155], evaluó la efectividad del ADA en pacientes con AR temprana, en este estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó la combinación de ADA y MTX con la monoterapia con MTX o ADA, en pacientes no tratados previamente con MTX, los resultados mostraron mejores resultados en tratamiento combinado. el 62% de los pacientes con ADA + MTX alcanzaron un ACR50 en comparación con 41% y 46% con MTX y ADA respectivamente, esta respuesta se mantuvo a las 102 semanas de tratamiento, en cuanto a

los valores de DAS28 los resultados mostraron que el 45%, el 23% y el 21% alcanzaron un DAS28 < 2.6 a la semana 52. En cuanto a la progresión radiológica, los pacientes del grupo de tratamiento combinado presentaron una puntuación de Sharp de 1,3 unidades frente a 3,0 en el de monoterapia con ADA (p = 0,002) y 5,7 en el de MTX (p < 0,001).

ABATACEPT:

Muchos ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia del ABT en el tratamiento de la AR.

Un ensayo de fase II evaluó la efectividad de la ABT en monoterapia en pacientes con AR y con historia de falla al tratamiento con FAMEs, en este estudio doble-ciego controlado con placebo, los pacientes recibieron el medicamento a dosis de 0.5mg/kg, 2 mg/kg, 10 mg/kg o placebo a infusiones en la semana 0, 2, 4 y 8, los resultados fueron evaluados a las 12 semanas. El 90% de los pacientes estaba recibiendo concomitantemente <10 mg de prednisolona. En los resultados se observó una respuesta dosis dependiente, el 44% de los pacientes en tratamiento con 2mg/kg y el 53% de los pacientes en tratamiento con 10 mg/kg alcanzaron el ACR20 en comparación con el 31% de los pacientes en el grupo de placebo.

Dos estudios claves mostraron la evidencia inicial de la efectividad de la combinación de ABT con MTX en pacientes quienes han fallado al tratamiento inicial con FAMEs. El primer ensayo de fase II comparó la efectividad de ABT en combinación con MTX en comparación con MTX en monoterapia, en pacientes con AR activa, inicialmente todos los pacientes presentaban alta actividad de la enfermedad y erosiones radiográficas y el 90% de los pacientes fueron positivos para factor reumatoide, a pesar de este pobre pronóstico y de la larga duración de la enfermedad (alrededor de 8.9 a 9.7 años para los 3 grupos de tratamiento) el deterioro funcional era relativamente leve.

A un total de 339 se les asignó aleatoriamente tratamiento durante 6 meses con 2 mg/kg (n=105) o 10 mg/kg (n=115) de ABT o placebo (n=119); un total de 259 pacientes (99 con 2 mg/kg, 82con 10 mg/kg y 78 con placebo) completaron el estudio. Todos los pacientes continuaron la terapia con MTX a dosis aproximadas de 15 mg/semana. Las respuestas del ACR20 fueron significativamente mayores en el grupo que recibió 10 mg/kg de ABT que en el grupo que recibió placebo (60% contra 35.3% respectivamente), Las respuestas al ACR50 y al ACR70 fueron también significativamente mayores en los grupos en tratamiento con ABT. El estudio se extendió durante 6 meses y la tendencia en las respuestas se mantuvo. Por otro lado, las tasas de remisión (definidas como DAS28<2.6) aumentaron progresivamente al año el grupo tratado con 10 mg/kg de ABT (34.8% contra 10.1% en el grupo del placebo a las 12 meses; P<0.001).

Estudios de fase III

AIM[156] (abatacept en inadecuada respuesta a MTX): Este ensayo evaluó la seguridad y eficacia de ABT (10mg/kg) + MTX (n=433) comparado con placebo + MTX (N=219) en pacientes con AR activa que fallaron al tratamiento con MTX. El 89% (n=385) en el grupo de ABT + MTX versus el 74% (n=162) de los pacientes en el grupo placebo, completaron el estudio. Al periodo de un año impresionantes respuestas de ACR20 fueron vistas en el grupo de ABT + MTX donde el 73.1 % de los pacientes alcanzaron este criterio, en comparación con 39.7% en el grupo placebo, las respuestas al ACR50 y ACR70 también fueron mayores en el grupo en tratamiento con ABT + MTX, la remisión dada por DAS28 fue observada en 23.8% en el grupo de ABT + MTX, comparado con 1.9% en el grupo placebo al año, además la disminución de la progresión radiológica fue significativamente menor en los pacientes en tratamiento combinado.

ATTEST[157] (abatacept o infliximab versus placebo, ensayo para la tolerabilidad, eficacia y seguridad en el tratamiento de AR). Es un ensayo que comparó la eficacia y seguridad de ABT (n=156), IFX (n = 165), y placebo (n = 110); combinados con MTX por un periodo de un año en 431 pacientes con AR quienes habían fallado anteriormente al tratamiento con MTX. A los seis meses, mejorías en el DAS28, tasa de respuestas EULAR y de ACR fueron significativamente mayores en los grupos de ABT e IFX que en el grupo placebo. Curiosamente hubo resultados que mostraron una mejor respuesta ACR y EULAR y mayores tasas de remisión DAS28 en el grupo de ABT que en el grupo de IFX, además se observó una mayor duración de la respuesta. Aunque cabe señalar que en el grupo de IFX, solamente fueron usadas dosis de 3 mg/kg (sin posibilidad de una escalada de dosis) sin embargo, la eficacia de ABT e IFX en relación con el placebo fueron comparables, siendo ambos opciones razonables cuando no hay respuesta terapéutica (fallo) con los FAMEs sintéticos.

ATTAIN[158] (Tratamiento con abatacept en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con Anti-TNFα). Se trata de un ensayo multicéntrico, randomizado y placebo-controlado que comparó ABT en dosis aproximadas de 10 mg/kg con placebo, los pacientes incluidos en el estudio habían presentado ineficacia a los Anti-TNFα. A los 6 meses de tratamiento la respuesta ACR20 y el puntaje del HAQ mejoraron por lo menos 0.3 unidades de los dos primeros puntajes.

Más del 70% de los pacientes fueron seropositivos y más del 75% de los pacientes en cada grupo recibieron como terapia de fondo MTX. La mayoría de los pacientes habían fallado al tratamiento con IFX (> 60% en cada grupo), seguidos por pacientes con falla ETN (>30%) ya que el uso de ADA no estaba tan generalizado al momento de la inscripción. Un total de 223/258 y 99/133 pacientes asignados al azar recibieron ABT y placebo respectivamente y completaron el estudio. A los seis meses un aumento significativo en las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fueron vistos en el grupo tratado con ABT (ACR20=50.4% para ABT y 19.5% para grupo del placebo). Una alta proporción de pacientes tratados con ABT alcanzaron

la remisión a los 6 meses comparado con placebo ($P < 0.001$). En los pacientes inicialmente seleccionados para tratamiento con ABT, las respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 se mantuvieron, con 6 meses y 2 años las respuestas ACR20 fueron de 59.4% y 56.2% respectivamente. Estos datos muestran que ABT es una opción atractiva de tratamiento en pacientes con fallo a la repuesta terapéutica de los Anti-TNFα.

CONCEPTOS CLAVES: El uso de ABT en pacientes con AR en quienes la terapia con FAMEs sintéticos o con medicamentos Anti-TNFα no ha logrado la respuesta clínica esperada, ha mostrado ser efectivo en diferentes estudios al lograr respuestas significativas en los criterios ACR 20, 50 y 70 con una permanencia en el tiempo (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

RITUXIMAB:

Un ensayo aleatorizado, placebo controlado, de 161 pacientes con respuesta inadecuada a Anti-TNFα, mostró la gran efectividad del RTX en combinación con MTX, en comparación con MTX en monoterapia en 161 pacientes con respuesta inadecuada a Anti-TNFα, debido a esto el RTX está aprobado en combinación con MTX en estos pacientes.

REFLEX, es un ensayo que evaluó la efectividad a largo plazo del RTX en el tratamiento de la AR, el estudio comparó la combinación de RTX + MTX con el MTX en monoterapia. Se realizaron dos infusiones de RTX (1000mg cada una) en la semana 0 y en la semana 14, a las 24 semanas, los resultados mostraron mejoras estadísticamente significativas en el grupo de terapia combinada.

A las 24 semanas también se observo mejoría en la progresión radiográfica, la cual fue estadísticamente significativa a las 56 semanas en el grupo de terapia combinada en comparación con el grupo en monoterapia.

Un subgrupo de análisis del REFLEX reveló que el RTX fue efectivo en pacientes con respuesta inadecuada a uno o más Anti-TNFα, los beneficios fueron mayores en aquellos pacientes que solo habían utilizado un Anti-TNFα en comparación con aquellos que habían utilizado 2 o más (respuesta ACR20 57% en comparación 42% de los pacientes respectivamente), teniendo en cuenta que la significancia clínica y estadística aun no está clara. Recientemente, un estudio Suizo de cohorte prospectivo, evaluó a 116 pacientes con respuesta inadecuada a por lo menos

un Anti-TNFα, en el estudio se comparó la respuesta en pacientes que iniciaron directamente RTX, con aquellos que cambiaron a otro Anti-TNFα. Los resultados mostraron que RTX fue más efectivo que el Anti-TNFα en la reducción del DAS28, la VSG y el número de articulaciones inflamadas. Solamente el 53% de los pacientes quienes cambiaron al segundo Anti-TNFα tomaron MTX o LFN en comparación con el 68% en el grupo de RTX, sin embargo, este estudio no fue aleatorizado y el sesgo de selección es una preocupación. Las tasas de efectos adversos reportados, fueron similares en los dos grupos de tratamiento[160].

La eficacia del RTX en el tratamiento de la AR fue demostrada en el estudio de Edwards y publicada en 2004. En este estudio clínico controlado, se comparó la efectividad de MTX en monoterapia, en comparación con RTX solo o en combinación con CFA o MTX. A las 24 y 48 semanas se observó mejoría más frecuentemente (utilizando los criterios ACR 20 y ACR 50) en los grupos que recibieron RTX, que en el grupo de MTX en monoterapia. Igualmente se observó mejor respuesta en los grupos combinados en comparación con el grupo de RTX en monoterapia. El ACR 50 alcanzado a las 48 semanas fue de 5%, 15%, 27% y 35%, para los grupos MTX monoterapia, RTX monoterapia, RTX más CFA y RTX más MTX, respectivamente (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)[161,162].

CONCEPTOS CLAVES: Diferentes estudios continúan aportando evidencia de la eficacia y la seguridad del RTX en la AR, acerca de su uso concomitante con corticoides y en relación con diferentes regímenes de dosificación. Los resultados apoyan el uso del MTX en combinación con RTX y la aplicación de este último en dos dosis separadas por dos semanas. De igual forma, encuentran poca utilidad en la adición de corticoides en relación con su eficacia (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

TOCILIZUMAB:

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo controlado (OPTION study)[163], evaluó la efectividad del bloqueo de la IL-6 por inhibición del receptor de la IL-6 con TCZ en pacientes con AR. En este estudio 623 pacientes con AR moderada a severa fueron aleatorizados para recibir 8 mg/kg de TCZ (n=205); 4 mg/kg de TCZ (n=214) o placebo (n=204) por infusión intravenosa cada 4 semanas y en combinación con MTX a dosis de de 10-25 mg/semana. Los pacientes que no alcanzaron el ACR20 a la semana 16 fueron sometidos a terapia de rescate con 8 mg/

kg de TCZ.

Los resultados mostraron que a la semana 24 las respuestas en el ACR 20 fueron alcanzadas en la mayoría de los pacientes que recibieron TCZ, en comparación con el grupo en tratamiento con placebo (59% en el grupo de TCZ 8 mg/kg; 48% en el grupo de TCZ 4 mg/kg y 26% en el grupo en tratamiento con placebo.), además un gran número de pacientes en tratamiento con TCZ alcanzó ACR50 y ACR70 a las 24 semanas en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo, teniendo en cuenta además que la mayoría de los pacientes en tratamiento con TCZ presentaron mejoras en la evaluación global del paciente y el médico, los reactantes de fase aguda, disminución en el DAS28 y en el HAQ. La mayoría de los pacientes en tratamiento con TCZ, presentaron por lo menos un efecto adverso, que aquellos en tratamiento con placebo (69% en el grupo de TCZ 8 mg/kg; 71% en el grupo de TCZ 4 mg/kg y 63% en el grupo en tratamiento con placebo); entre los principales efectos adversos graves se presentaron infecciones serias reportadas en 6 de los pacientes en tratamiento con TCZ 8 mg/kg y en 2 de los pacientes en tratamiento con placebo.

CONCEPTOS CLAVES: Los resultados del estudio OPTION permitieron concluir que la inhibición de la IL-6 mejora rápidamente y significativamente los signos y síntomas de la AR, por lo tanto, el TCZ es una alternativa terapéutica efectiva en pacientes con AR de moderada a severa.

Un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado evaluó la eficacia y la seguridad de TCZ en combinación con FAMEs sintéticos (MTX, LFN, SSZ, CLQ, HCQ, AZT) en pacientes con AR activa. Para esto 1220 pacientes fueron aleatorizados para recibir TCZ 8 mg/ kg en combinación con dosis estables de FAMEs convencionales o placebo cada 4 semanas durante 24 semanas. Los resultados de este estudio mostraron que a la semana 24 la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR20 fue significativamente mayor en el grupo de TCZ + FAMEs (61%) que en el grupo de placebo (25%), además en el grupo en tratamiento con TCZ también hubo mejoría en los criterios ACR 50 y ACR70, en la puntuación del DAS 28 y en los reactantes de fase aguda (PCR). El 73% de los pacientes en tratamiento con TCZ presentaron más de 1 efecto adverso en comparación con el 61% de los pacientes en el grupo placebo. Efectos adversos serios ocurrieron en el 6.7% de los pacientes en tratamiento con TCZ y 4.3% de los pacientes en tratamiento con placebo, infecciones serias ocurrieron el 2.7% y 1.9% respectivamente, entre los efectos adversos más destacados se presentó elevaciones en los niveles de la ALT tres niveles por encima del límite superior normal en el 4% de los pacientes con TZC y en el 1% de los pacientes con placebo, elevación del colesterol en

23% y 6 % de los pacientes respectivamente, neutropenia en grado 3 ocurrió en 3.7% de los pacientes en tratamiento con TCZ y 0% en el grupo de placebo[164].

CONCEPTOS CLAVES: Los resultados de este estudio concluyen que TCZ en combinación con cualquiera de las FAMEs evaluados fue efectivo y seguro en la reducción de los síntomas articulares y sistémicos en pacientes con AR con respuesta inadecuada a estos agentes.

3.2.2. ESTRATEGIAS EN CASO DE NO RESPUESTA A MEDICAMENTOS Anti-TNFα

En la actualidad no están disponibles guías que permitan establecer el manejo de pacientes con una respuesta inadecuada (primaria o secundaria) a los Anti-TNFα, combinados o no con FAMEs sintéticos[156].

Cuando en la AR se inicia tratamiento con FAMEs sintéticos, ya sea en monoterapia o en combinación o cuando se inicie terapia biológica y a pesar de esto no se alcanza el objetivo terapéutico, se hace necesario el cambio de tratamiento.

Existen datos que demuestran que algunos pacientes que no han respondido de manera adecuada a alguno de los Anti-TNFα, pueden responder de manera satisfactoria a otro, debido a esto los tres medicamentos Anti-TNFα son efectivos y no son sustituibles entre sí.

El ABT, el RTX y recientemente el TCZ son tres agentes en avanzado grado de desarrollo clínico para su indicación en el tratamiento de la AR. En estudios controlados dichos medicamentos han mostrado efectividad en pacientes con AR refractaria a MTX, además también han demostrado eficacia en pacientes con AR activa pese al tratamiento con Anti-TNFα o en quienes hayan tenido que ser suspendidos por intolerancia o efectos adversos.

Como se ha mencionado, tanto el ABT, el RTX y el TCZ son potencialmente útiles como terapia biológica inicial en pacientes en quienes este contraindicado el tratamiento con Anti-TNFα, como por ejemplo en pacientes con enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardiaca. En la actualidad, debido a la mayor tendencia a producir infecciones graves o la falta de información al respecto, la combinación del Anti-TNFα con cualquier otro agente biológico está contraindicada[6].

Si 4 meses después de iniciado el tratamiento con un Anti-TNFα no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder a este posteriormente, es necesario tener en cuenta lo siguiente:

- Si el Anti-TNFα está siendo utilizado en monoterapia, se debe considerar la necesidad de añadir a este MTX a escala rápida de dosis. Si el Anti-TNFα está siendo utilizado en combinación con MTX, se puede considerar la posibilidad de: 1) cambiar a otro antagonista del factor de necrosis tumoral, teniendo en cuenta que si el paciente está en tratamiento con un anticuerpo monoclonal (ADA o IFX) lo ideal es cambiar a un receptor soluble (ETN). Sin embargo, en la actualidad se ha establecido que si hay falla al primer Anti-TNFα, la alternativa más recomendada en iniciar alguno de los nuevos agentes (ABT, RTX o TCZ). 2) si el paciente está en tratamiento con IFX se puede aumentar la dosis y/o acortar el intervalo de administración, si está en tratamiento con ADA, se puede disminuir el intervalo de dosificación. 3) Cambiar a alguno de los nuevos agentes como el ABT, el TCZ o el RTX, los cuales han demostrado eficacia en cierta proporción de pacientes con resistencia a los Anti-TNFα. No obstante, si el paciente tolera el MTX, es preferible administrar estos agentes concomitantemente con este medicamento[165].

- Si una vez agotadas las opciones terapéuticas con todos estos agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se observa una mejoría en el 20% de la evaluación global de la enfermedad, se considera mantener el tratamiento con el agente biológico que el especialista considere de elección para el paciente[156].

CONCEPTOS CLAVES: En pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con el primer Anti-TNFα, la alternativa más recomendada y que está ganando más evidencia en la actualidad es cambiar a alguno de los nuevos agentes biológicos como el ABT, RTX o TCZ.

El gráfico 13 muestra un algoritmo de tratamiento en caso de respuesta inadecuada a medicamentos Anti-TNFα.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA A Anti-TNFα

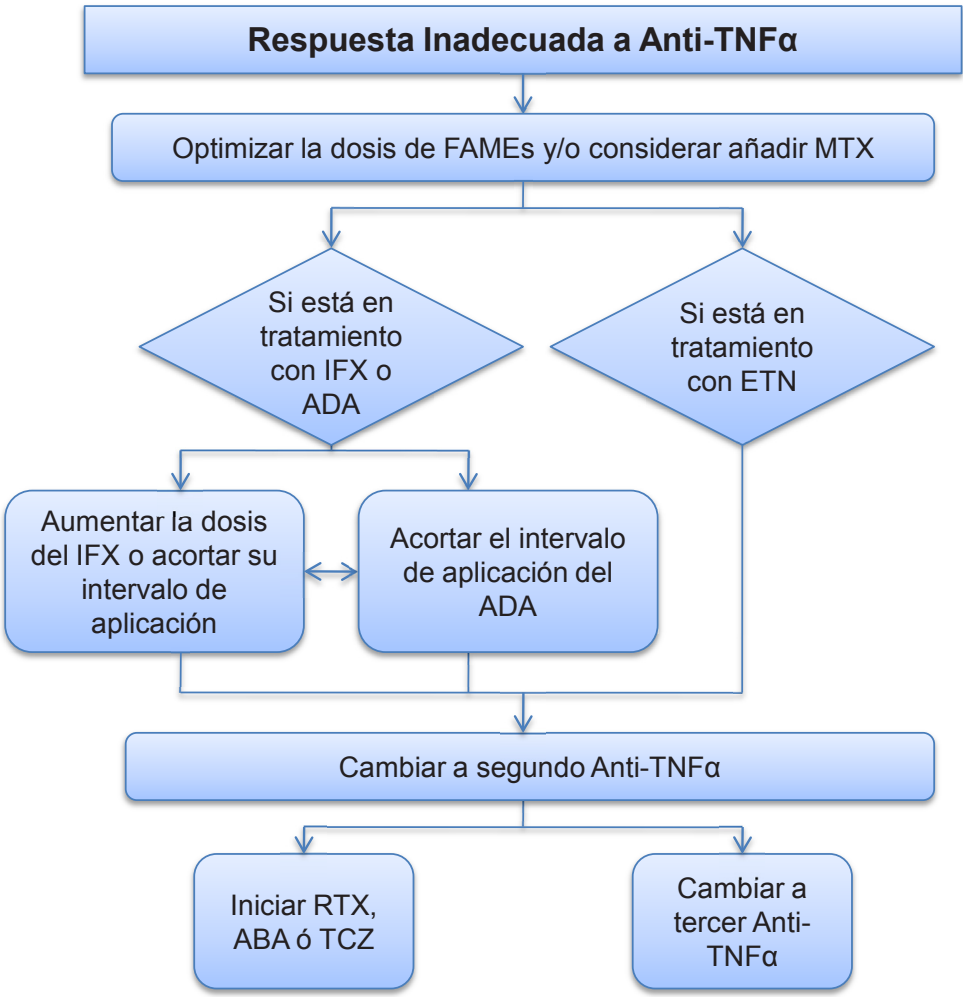

Gráfico 13. Algoritmo de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a los Anti-TNFα. En caso de respuesta inadecuada a un Anti-TNFα es importante optimizar la dosis y adicionar MTX, en caso de tratamiento con IFX se debe considerar aumentar la dosis o disminuir el intervalo de dosificación, en caso de tratamiento con ADA se debe considerar disminuir el intervalo de dosificación, si no hay respuesta terapéutica adecuada se debe considerar cambiar a un segundo Anti-TNFα y si no se consigue respuesta se debe cambiar a un tercer Anti-TNFα o iniciar ABT, RTX o TCZ. Anti-TNFα: Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa; MTX: Metotrexato; IFX: Infliximab; ADA: Adalimumab; RTX: Rituximab; ABT: Abatacept, TCZ: Tocilizumab.

3.3. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA AR

El tratamiento farmacológico de la AR puede ir acompañado de reacciones adversas características de los medicamentos implicados en la terapia, debido a esto, en algunas ocasiones, la aparición de estos sucesos llevan a la suspensión e incluso a la retiro definitivo del medicamento. En algunos casos, es el paciente quien por su propia cuenta evita tomar el medicamento, de esta forma se genera un problema de adherencia que fácilmente podría causar recaídas en la enfermedad y empeoramiento de los signos y síntomas. Sin embargo, en ocasiones y dependiendo de la severidad del efecto adverso, es el especialista quien toma la decisión determinada para el medicamento implicado. Debido a esto, el conocimiento previo de estas reacciones, de su prevención y de su tratamiento puede ayudar significativamente a mantener una mejor respuesta a la terapia farmacológica.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs):

Las reacciones más frecuentes de los AINEs son las gastrointestinales (GI) hematológicas y renales; y en el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2 los efectos adversos cardiovasculares[11]. Las reacciones GI consisten principalmente en nauseas, vómito, dolor epigástrico, gastritis, ulceras y sagrados digestivos, sin embargo, los derivados del acido propiónico, la nabumetona, el meloxicam y los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen menor incidencia de gastropatía, mientras que los de acción prolongada como piroxicam, tenoxicam y azapropazona se asocian con mayores riesgos. Sin embargo los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentan el costo de la terapia unas 15 a 20 veces más que con los AINEs convencionales[9]. Ocasionalmente, se pueden producir alteraciones hepáticas donde el sulindac y el diclofenaco aparecen entre los 4 primeros medicamentos relacionados con hepatitis[78].

Todos los AINEs, incluso los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen el flujo hemático renal, causan retención hídrica y pueden causar insuficiencia renal, están contraindicados en insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis y en pacientes con niveles de Cr ≥ 2,5 mg/dl. Los AINEs a excepción de los inhibidores selectivos, (meloxicam y nabumetona) prolongan el tiempo de sangrado por lo que son antiagregantes plaquetarios, mientras que los inhibidores selectivos, pueden tener un efecto protrombótico que aumenta la incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos[9,17].

Los factores implicados con un mayor riesgo para presentar alteraciones graves GI se presentan en la tabla 11

Factores de riesgo para alteraciones GI graves por AINEs
Edad >65 años
Historia de ulcera péptica previa
Historia de hemorragia GI
Uso de glucocorticoides orales
Problemas médicos coexistentes
Uso de anticoagulantes
Uso combinado de AINEs
Helicobacter pylori
Enfermedad cardiovascular

Tabla 11. Factores de riesgo para alteraciones gastrointestinales por AINEs

CONCEPTOS CLAVES: Los pacientes con AR que presenten 1 factor de riesgo tienen aproximadamente 1% de riesgo de tener un evento GI serio como perforación, ulcera o hemorragia en 6 meses, pero si tienen 4 factores el riesgo aumenta a 9% en 6 meses. Como medida de prevención existe evidencia de que el uso de AINEs junto a un inhibidor de la bomba de protones reduce el riesgo de presentar ulceras endoscópicas o sintomáticas.

Los medicamentos inhibidores de la COX 2, tienen a diferencia de los AINES, una menor proporción de eventos GI, sin embargo, un aspecto aun en discusión con estos medicamentos es la seguridad cardiovascular. Diferentes estudios han mostrado que se asocian a un riesgo cardiovascular similar que los AINEs tradicionales, sin embargo, deben evitarse o utilizarse con cuidado en pacientes que presentan un mayor riesgo cardiovascular (ancianos, hipertensos, insuficiencia cardiaca, polimedicados, creatinina elevada, etc.)[17].

El estudio MEDAL[167] es un estudio realizado en el 2006 que evaluó la seguridad cardiovascular a largo plazo del diclofenaco y el etoricoxib, agrupó a más de 20.000 y comprobó que la incidencia acumulada de acontecimientos trombóticos confirmados fue similar entre ambos grupos.

Un estudio prospectivo publicado en 1996, el cual evaluó a 1921 pacientes por un periodo de 2 años y medio, encontró que la incidencia global de reacciones gastrointestinales fue de 15%, de las cuales el 2.2 % fueron severas y requirieron hospitalización.

Se estima que la mortalidad por hemorragia gastrointestinal en pacientes reumáticos que consumen AINEs puede ser de 0.22%/ año, que es una cifra relativamente baja, pero que se ve potenciada por la gran cantidad de consumidores durante periodos prolongados[11].

Un estudio clínico controlado, multicéntrico de brazos cruzados respaldo la selectividad del nimesulide para inhibir la COX-2, debido a la menor presencia de eventos gastrointestinales y una relación favorable inhibicion-COX-2/inhibición-COX-1 en los marcadores séricos al compararse 100 mg de nimesulide 2 veces al día con 500 mg de naproxeno 2 veces al día en 36 voluntarios sanos por un periodo de dos semanas. (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B)[168].

Estudios clínicos controlados que incluyeron un total de 4469 pacientes con AR, evaluaron la seguridad gastrointestinal del Celecoxib (400mg/día) al compararlo con ibuprofeno (2400 mg/día) y diclofenaco (150 mg/día), los resultados mostraron una reducción significativa en el total de ulceras gastrointestinales sintomáticas y complicadas (obstrucción, perforación y hemorragia) en los pacientes en tratamiento con Celecoxib en comparación con los otros AINEs, teniendo en cuenta que el nivel de eficacia fue similar para los tres grupos.(Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[169].

CONCEPTOS CLAVES: De acuerdo a los informes internacionales, la tercera parte de las reacciones adversas reportadas para todos los medicamentos corresponde a los AINES, estos efectos adversos pueden presentarse a varios niveles y debido a esto se hace necesaria su estricta monitorización.

GLUCOCORTICOIDES:

Los principales efectos adversos de estos medicamentos incluyen: osteoporosis (osteopenia y aparición de fracturas secundarias a la osteoporosis), hipertensión, aumento de peso, retención de líquidos, efectos oculares (formación de cataratas y glaucoma), a nivel de la piel (fragilidad cutánea, alteración de la cicatrización, acné, hirsutismo, purpura, atrofia cutánea), alteraciones en el perfil lipídico (aterosclerosis prematura), efectos gastrointestinales (ulceras pépticas, hemorragias pancreatitis), compromiso musculo esquelético (miopatía y necrosis aséptica de los huesos), alteraciones en el sistema nervioso central (trastornos psiquiátricos y pseudomotor cerebri),

alteraciones endocrinológicas (hiperglucemia, hiperinsulinemia, alteración del crecimiento con cierre temprano de la epífisis, amenorrea secundaria, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y el síndrome de cushing secundario. Las dosis inmunosupresoras pueden predisponer al paciente a infecciones por gérmenes oportunistas o a la activación de infecciones latentes[9,11,17,78].

La pérdida mineral ósea, ocurre de manera rápida una vez iniciado el tratamiento con glucocorticoides, y aunque es dependiente de la dosis, este ritmo de perdida acelerado se ha observado incluso con dosis de 7.5 mg de prednisolona o su equivalente; sin embargo, dosis mayores a 10 mg diarios son las más relacionadas con fracturas en lapsos cortos de tiempo. Otros factores como la persistencia de la respuesta inflamatoria, el estado funcional del sistema musculo-esquelético y el estado neurológico, también están involucrados en la presencia de fracturas[170].

Debido a lo mencionado anteriormente, deben tomarse medidas de prevención cuando se inicia tratamiento con glucocorticoides, o medidas de tratamiento, en los casos de osteoporosis establecida o fracturas. Los suplementos de calcio, calcitriol, bifosfonatos, calcitonina y agentes anabólicos tienen un lugar importante en el tratamiento.

En aquellos pacientes que inician terapia >5 mg de prednisolona o su equivalente por un periodo >3 meses, se deben modificar algunos factores de riesgo dentro de su estilo de vida como el tabaquismo y el consumo de alcohol, se deben realizar ejercicios con carga de peso e iniciar suplementos de calcio y vitamina D , además de la prescripción de bifosfonatos , los cuales en fechas recientes han recibido la mayor atención como parte de la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG). En relación al aporte de calcio, éste se ha recomendado en 1500 mg diarios de calcio elemental y en referencia a la vitamina D3 la cantidad puede variar entre las 400 y las 800 UI. A los metabolitos activos de la vitamina D también se les ha considerado como una opción: calcitriol (0.4 a 0.6 mcg por día, o alfacalcidol 1 mcg por día), teniendo en cuenta que el calcitriol está indicado en osteodistrofia renal, pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, hipoparatiroidismo postquirúrgico, hipoparatiroidismo idiopático, seudohipoparatiroidismo, raquitismo dependiente de la vitamina D, raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D, osteoporosis, predialisis.

Probablemente, el grupo de medicamentos que en fechas recientes ha recibido mayor atención como parte de la prevención y el tratamiento de la OIG son los bifosfonatos.

Los estudios referentes a risedronato, alendronato, etidronato cíclico e ibandronato, apoyan sólidamente el uso de estos fármacos. Sin embargo, la inversión que implica el uso de estos medicamentos, hace necesario considerar una verdadera relación costo-beneficio.

La teriparatida se indica en pacientes con OIG con fracturas o con alto riesgo de presentarlas.

El uso crónico de glucocorticoides debe acompañarse de profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides con calcio y vitamina D (RECOMENDACION GRADO A Y D)[17]. Además, existe evidencia del uso de bifosfonatos a dosis menores a las del tratamiento, para la profilaxis de osteoporosis (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[171].

CONCEPTOS CLAVES: Ante un tratamiento con glucocorticoides prolongado, se debe realizar densitometria ósea basal y actualización cada 6 a 12 meses según sea el caso.

- **FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS:**

METOTREXATO:

Las dosis bajas utilizadas en AR, se asocian con menos efectos adversos que las dosis utilizadas como antineoplásico, las más relevantes y comunes son las alteraciones gastrointestinales y los síntomas del sistema nervioso central (SNC).

El 60% de los pacientes presenta toxicidad gastrointestinal que consiste generalmente en estomatitis, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, indigestión, diarrea, anorexia y pérdida de peso, los cuales coinciden generalmente con la administración del medicamento; habitualmente estos efectos son leves y pueden minimizarse siguiendo los parámetros de la tabla 12[172].

Los síntomas del SNC incluyen cefalea, cansancio, dificultad de concentración, depresión, confusión, pérdida de memoria, somnolencia, los cuales son más frecuentes con dosis superiores a 1g/m2[173].

Métodos para disminuir los efectos adversos del MTX
Administrar el medicamento por vía parenteral.
Dividir la dosis.
Suplementación con ácido fólico.
Administración con alimentos.
Administración por la noche antes de acostarse.

Tabla12. Parámetros para disminuir efectos adversos GI del MTX

A continuación se detallan los efectos adversos mayores, que incluyen principalmente: Toxicidad pulmonar, hematológica y hepática entre otros.

➢ Toxicidad pulmonar:

La complicación pulmonar más frecuente con el uso de metotrexato es una neumonitis intersticial aguda, sin embargo, la complicación más severa es la fibrosis pulmonar[162]. Otras complicaciones descritas incluyen nodulosis, bronquitis con hiperreactividad bronquial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, edema pulmonar, pleuritis y derrame pleural[174]. No obstante, es importante tener presente que en muchos casos no está claro si estas manifestaciones pulmonares se deben al MTX a la AR como tal[175,176].

CONCEPTOS CLAVES: La mortalidad de la neumonitis se estima en alrededor de un 20% y es claro que los pacientes con enfermedad pulmonar previa tienen mayor riesgo de presentarla. La neumonitis se caracteriza por la aparición de disnea a menudo con tos y fiebre, hipoxia, eosinofilia e infiltrados pulmonares.

Complicaciones pulmonares relacionadas con metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoide

Desde hace varios años se ha establecido la relación entre AR y enfermedad pulmonar; la infección pulmonar es una de las principales causas de muerte en AR y puede estar facilitado por la modificaciones en el sistema inmune o por enfermedad pulmonar intersticial (EPI) subyacente.

La causa de la EPI es desconocida, sin embargo, la mayoría de los FAMEs han sido relacionados con enfermedad pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial, entre estos FAMEs se encuentran las sales de oro parenterales, DPE, SSZ, MTX, LFN e IFX. En algunos reportes se han notificado casos de EPI rápidamente progresiva y/o fatal, sin embargo aunque hay evidencia de que el MTX puede causar toxicidad pulmonar, no hay evidencia convincente de que otros tratamientos desempeñen una función causal en el desarrollo de EPI[177].

La neumonitis inducida por MTX es una complicación aguda y grave que caracterizada por la aparición de tos seca, disnea y fiebre y de un patrón radiológico de infiltrado intersticial que obliga a la retirada del fármaco, la incidencia reportada en AR varia ampliamente de 0.86% a 6.9%, siendo el riesgo máximo durante el primer año de tratamiento[178].

Los factores de riesgo para toxicidad por MTX incluyen la edad > 65 años, uso previo de FAMEs, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar previa, alteración previa de pruebas de función respiratoria , uso concomitante de fármacos como acido acetilsalicílico, AINEs, penicilina, fenitoina y problemas de función renal que disminuyan la eliminación del MTX[179,180].

CONCEPTOS CLAVES: El tabaquismo se considera un factor de riesgo en la aparición de la fibrosis intersticial propia de la AR, sin que el metotrexato incremente este proceso.

Las tablas 13 y 14 muestran los criterios de SEARLES Y MCKENDRY en 1987 y ALARCON en 1997 para el diagnóstico de neumonitis por MTX.

Criterios de Searles y Mckendry para neumonitis por metotrexato (1987)
Disnea de inicio reciente (< a 8 semanas de evolución).
Frecuencia respiratoria mayor a 28 respiraciones por minuto (taquipnea) ; tos no productiva.
Temperatura corporal mayor a de 38º.
pO2 < 55 mmHg.
Leucocitos en sangre < 15000 por mm3 con o sin eosinofilia.
Patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria (PFR) y capacidad de difusión disminuida (DLCO menor de 70% del valor previsto para la edad).
Hemocultivos y cultivos de esputo negativos (criterio de cumplimiento obligatorio).
Infiltrados pulmonares intersticiales.
Biopsia: compatible con bronquiolitis o neumonitis intersticial con células gigantes y sin evidencia de infección.

Tabla 13. Criterios de Searles y Mckendry para neumonitis por metotrexato

Criterios Alarcón para neumonitis por metotrexato (1997)
Criterios mayores
Neumonitis por hipersensibilidad por histopatología, sin evidencia de organismos patógenos.
Infiltrados radiológicos intersticiales o alveolares.
Hemocultivos y cultivo de esputo negativos.
Criterios menores
Disnea de menos de 8 semanas de evolución.
Tos seca.
Saturación basal de O2 < 90%.
DLCO < 70% del teórico.
Leucocitos < 15.000/mm3.

Tabla 14. Criterios de Alarcón para neumonitis por metotrexato.

En este sentido, si el paciente presenta 6 de los criterios la neumonitis es definida, si presenta 5 es probable y si presenta 4 o menos la neumonitis es posible.

➢ Toxicidad hematológica:

En la mayoría de los casos la toxicidad hematológica es dosis dependiente y responde a la suplementación de folatos. A las dosis comúnmente utilizadas en AR, las manifestaciones más frecuentes son: leucopenia, trombocitopenia y anemia macrocítica que usualmente van de leves a moderadas y mejoran con la reducción de la dosis; sin embargo, se han reportado casos de pancitopenia severa[181,182]. El gráfico 14 ilustra los factores de riesgo para toxicidad hematológica por MTX, con el fin de identificar los pacientes con AR que presenten estos factores de riesgo y estén en tratamiento con MTX, para llevar a cabo el monitoreo de seguridad y prevenir la aparición de reacciones adversas[8].

Gráfico 14. Factores de riesgo para toxicidad hematológica por MTX

➢ Toxicidad hepática:

El MTX puede causar cambios histológicos que incluyen fibrosis, sin embargo, aunque el aumento de las transaminasas es frecuente, la progresión de fibrosis a cirrosis es rara[183], no hay una relación establecida con la depleción de folatos, sin embargo la suplementación con ácido fólico o folínico reduce la incidencia de elevación de las transaminasas. La hepatotóxicidad se reduce al utilizar dosis bajas y pautas de administración semanal del fármaco[8].

El grafico 15 ilustra los factores de riesgo para hepatotóxicidad por MTX, con el fin de identificar los pacientes con AR que presenten estos factores de riesgo y estén en tratamiento con MTX, para llevar a cabo el monitoreo de seguridad y prevenir la aparición de reacciones adversas.

Gráfico 15. Factores de riesgo para toxicidad hepática por MTX

Otros factores de riesgo incluyen edad superior a 60 años, Insuficiencia renal, tratamiento concomitante con AINEs[8].

Monitoreo de hepatotóxicidad: Con el fin de identificar, prevenir y resolver problemas de seguridad hepática con MTX, es importante que el médico especialista realice un monitoreo continuo a los pacientes en tratamiento con MTX, tanto para los pacientes con factores de riesgo como para aquellos sin estos.

Debido a esto, las tablas 15 y 16 muestran los parámetros de monitorización para pacientes en tratamiento con MTX con factores de riesgo y sin factores de riesgo respectivamente.

MONITOREO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO		
Considerar el uso de un agente sistémico diferente	Considerar biopsia hepática a los 2 a 6 meses de tratamiento para establecer seguridad y eficacia	Repetir biopsia hepática después de una dosis aproximada de 1-1.5 g de MTX

Tabla 15. Monitoreo de hepatóxicidad en pacientes con factores de riesgo.

MONITOREO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO		
No se requiere biopsia hepática de referencia	Evaluar pruebas de función hepática cada mes, durante los primeros 6 meses y luego cada 1-3 meses. Elevaciones <2 veces el valor máximo normal, repetir a las 2-4 semanas. Para elevaciones >2 pero <3 veces el valor máximo normal repetir a las 2-4 semanas y disminuir la dosis si es necesario Para aumentos persistentes 5/9 en los niveles de AST durante un periodo de 12 meses, o con disminución de albumina sérica por debajo del rango normal, con estado de nutrición normal y en pacientes con enfermedad controlada, la biopsia hepática debe ser realizada.	Considerar biopsia hepática, después de una dosis acumulada total de 3.5-4.0 g de MTX. ó Considerar cambiar a otros agentes o descontinuar la terapia, después de una dosis acumulada total de 3.5-4.0 g de MTX. ó Considerar la posibilidad de continuar con el seguimiento de acuerdo a pautas anteriores sin biopsia hepática

Tabla 16. Monitoreo de pacientes con factores de riesgo.

Otros efectos adversos del MTX, incluyen infecciones, neoplasias y nodulosis, menos frecuente es la disminución reversible del número de espermatozoides[9,11,17,78].

El riesgo de infecciones con MTX no está bien establecido, la mayoría de estas infecciones son víricas y bacterianas (no graves) del sistema respiratorio, herpes zoster, infecciones urinarias y celulitis, sin embargo, los resultados de varios estudios han mostrado que en la mayoría de los casos de infecciones, los paciente recibían tratamiento concomitante con esteroi

des[8]. Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica, aunque el MTX puede disminuir la respuesta inmune a las vacunas[184].

No se ha mostrado una clara asociación entre el uso de MTX y el riesgo de cáncer, sin embargo, se han publicado varios casos de linfomas de células B a menudo con virus de Epstein-Barr que han llevado a la suspensión del tratamiento en algunos pacientes, no obstante estos casos representan un número muy pequeño y no se ha demostrado que el riesgo total de linfomas se aumente en pacientes con AR en tratamiento con MTX[185].

El tratamiento con MTX se ha asociado con el desarrollo o aumento del número o tamaño de los nódulos reumatoides, incluso cuando la enfermedad está controlada, se cree, que esto se debe a un aumento de adenosina que promueve su formación, sin embargo, también se ha observado disminución de los nódulos con MTX[186,187].

CONCEPTOS CLAVES: Debido a que el MTX no ha sido evaluado en largos estudios doble ciego, placebo controlados, como los utilizados para evaluar la seguridad y eficacia de los agentes biológicos, los efectos adversos menos comunes no han sido cuidadosamente determinados. Recientes reportes sugieren que el tratamiento con MTX puede estar asociado con algunos de los efectos adversos de los agentes biológicos, entre los cuales se encuentran hepatitis, reactivación de TBC y linfoma, además en pacientes en tratamiento con MTX se ha informado de pacientes con el virus de Epstein-Barr.

Suplementación con ácido fólico:

La mayoría de los expertos recomiendan que todos los pacientes en tratamiento con MTX deben recibir suplementación con folatos a una dosis de 1-5 mg/día. Revisiones bibliográficas sugieren que dosis bajas de suplementación con folatos disminuyen los efectos adversos hematológicos,

gastrointestinales y hepáticos del MTX sin afectar su eficacia[166]. Sin embargo, una reciente revisión de Cochrane, evidencia el efecto protector de esta suplementación, sobre las mucosas y el tracto gastrointestinal, pero no para evitar las reacciones hematológicas. (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)[11].

CONCEPTOS CLAVES: El MTX es un medicamento que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la AR, no obstante, su uso, requiere de una estricta monitorización de la seguridad llevada a cabo por el médico especialista.

Teniendo en cuenta los problemas de seguridad ya mencionados con el uso de MTX, este medicamento está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Función renal alterada (creatinina sérica por encima del límite superior).
- Anormalidades en la función hepática y hepatitis activa o recurrente*.
- Consumo regular de alcohol.
- Método inadecuado de anticoncepción**.
- Enfermedad sistémica seria, particularmente enfermedad infecciosa activa*.
- No cumplimiento de las indicaciones médicas[11].
- Leucopenia o trombocitopenia (a excepción del síndrome de Felty).

*Se debe evitar el tratamiento en aquellos pacientes que se nieguen a la biopsia hepática y presenten alteraciones persistentes de las pruebas de función hepática

** El embarazo debe evitarse durante el tratamiento con MTX, si la pareja desea concebir es importante que tanto el hombre o la mujer suspendan el MTX 3 meses antes.

*** Generalmente infecciones crónicas que puedan se empeoradas por los efectos inmunosupresores del MTX por ejemplo TBC activa no tratada o síndrome de inmunosuficiencia adquirida. Durante las infecciones agudas el MTX debe ser suspendido.

Por otro lado, la toxicidad del MTX puede ser mayor cuando se usan algunos medicamentos que pueden aumentar las concentraciones del MTX y por ende los efectos adversos ya mencionados (Tabla 17).

MONITOREO DE HEPATOTOXICIDAD DEL MTX		
AINEs	**ANTIBIÓTICOS**	**OTROS**
Naproxeno	Ciprofloxacina	Barbituricos
Ibuprofeno	Minoclclina	Colchicina
Indometacina	Penicilina	Dipiridamol
Salicilatos	Sulfonamida	Etanol
	Trimetoprim/sulfa	fenitoina
		Sulfonilureas
		Furosemida
		Diuréticos tiazidicos

Tabla 17. Medicamentos que pueden aumentar la toxicidad del MTX.

LEFLUNOMIDA:

Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales que incluyen diarrea 17%, náuseas 9% y dolor abdominal 6% y las del aparato respiratorio generalmente infección de vías aéreas superiores 15% y bronquitis 7%.

Se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas aproximadamente en el 5% de los pacientes, no obstante, estas elevaciones no superan en dos veces el valor máximo normal y tienden disminuir o desaparecer con el tratamiento prolongado. Por otro lado, se han notificado casos de daño hepático grave, algunos con desenlace mortal, que en la mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen hipertensión (10%), cefalea (7%), vértigo (4%), pérdida de peso (4%), reacciones dérmicas como rash, sequedad en la piel y picor; infecciones urinarias; sensación de hormigueo; inflamación de la boca, ulceras orales y aumento en la caída del cabello[9,11,17,78]. Las erupciones cutáneas aparecen generalmente en el 10% de los pacientes, habitualmente entre el primer y tercer mes de tratamiento, por lo que a veces requiere la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento.

En modelos experimentales el uso de LEF se ha asociado con la aparición de anemia y leucopenia. Aunque este efecto no se ha observado en los ensayos controlados realizados en humanos, es recomendable vigilar periódicamente la aparición de anemias y leucopenias hasta que no existan

datos de farmacovigilancia a largo plazo.

En modelos animales la LEF tiene efectos teratógenos graves y aumenta el riesgo de muerte fetal. Debido a que su seguridad en humanos no está totalmente documentada, es importante instaurar medidas de anticoncepción adecuadas antes de iniciar tratamiento tanto en mujeres y en hombres, dada la posibilidad de teratogenia inducida por vía paterna. Debido al efecto inmunosupresor de la LEF y a la falta de estudios sobre la eficacia y seguridad del uso de LEF y vacunas con virus vivos, la vacunación durante el tratamiento con LEF no está recomendada[8].

En 1999 se publicaron los resultados de un pequeño ensayo clínico abierto no controlado de pacientes con AR activa a pesar de recibir dosis altas de MTX (15 mg/sem). Estos pacientes recibieron adicionalmente 20 mg/día de LFN durante

52 semanas; se observó mejoría en los criterios ACR en 53% de los casos. 14% de los pacientes fueron retirados del estudio por elevación significativa de las aminotransferasas. Este estudio parece sugerir que la combinación de MTX y LFN es eficaz en los pacientes no ha respondido al MTX (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C)[188]. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los dos medicamentos son hepatotóxicos y se desconocen los resultados a largo plazo, por lo que esta combinación sólo debe utilizarse después de una adecuada valoración riesgo/beneficio.

CONCEPTOS CLAVES: Las reacciones adversas frecuentes de la LFN como las reacciones gastrointestinales y las infecciones del aparato respiratorio, generalmente son reacciones leves, no son dependientes de la dosis y no obligan a la suspensión del tratamiento.

SULFASALAZINA:

Las reacciones adversas más frecuentes (se presentan en el 33% de los pacientes) de la SSZ, incluyen alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y sistema nervioso central (cefalea, vértigo). En general, estas reacciones son leves y no requieren la suspensión del tratamiento.

Menos frecuentes son las discrasias sanguíneas, macrocitosis (9%), leucopenia (3,7%), neutropenia (2%) y anemia megaloblástica (<1%); además se han reportado apariciones aisladas de anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia y leucocitosis. La SSZ es un potente inhibidor, no competitivo, del transporte de folatos, por tal motivo se podría generar una pérdida de la eficacia del MTX cuando se utilizan conjuntamente, lo que obligaría a añadir suplementos de folatos.

Otro de los efectos adversos es la toxicidad hepática la cual se manifiesta con cuadros agudos, febriles, con lesiones cutáneas pruriginosas, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis, eosinofilia y elevación de transaminasas.

El tratamiento continuado con SSZ se ha asociado a falta de fertilidad en varones, estas alteraciones son reversibles tras 3 meses de suspensión del tratamiento[189]. En el embarazo se muestra habitualmente segura y podría utilizarse con precaución durante la lactancia.

Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen alteraciones del gusto, cutáneas (exantema fijo medicamentoso, erupciones maculo-papulares pruriginosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), pulmonares (neuminitis intersticial), musculares (miopatía) y renales (síndrome nefrótico, cálculos renales bilaterales)[8,190].

COCEPTOS CLAVES: La mayoría de los efectos secundarios de la SSZ se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada.

AZATIOPRINA:

A las dosis utilizadas en las enfermedades reumáticas, los efectos secundarios más frecuentes son intolerancia gastrointestinal, mielosupresión e infecciones.

Intolerancia gastrointestinal: aparecen en un 20% de los pacientes, Los más frecuentes son anorexia, náuseas y vómito; menos frecuente es el desarrollo de diarrea (<1%) o la elevación de los enzimas hepáticas (5%). Suelen mejorar o resolverse al reducir la dosis.

Mielosupresión: El principal efecto adverso de este medicamento es la mielosupresión, manifestada como leucopenia (25% de los pacientes), pero se pueden presentar tambien trombocitopenia y anemia. El déficit de xantino-oxidasa produce un aumento de los efectos secundarios en general y de los hematológicos en particular, debido a esto, debe evitarse la administración concomitante de Alopurinol (inhibidor de la xantino-oxidasa) y AZT, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios. En caso de ser imprescindible su empleo, la dosis de AZT debe reducirse en un 50 a 75%.

Infecciones: Las infecciones aparecen en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con AZT. Pueden ser de origen bacteriano en pacientes neutropénicos, de etiología viral, especialmente herpes zoster (6%), además pueden producirse reactivaciones de hepatitis crónicas víricas [8,11,191]. La AZT puede causar depresión temporal de la espermatogénesis.

ANTIMALÁRICOS:

Los principales efectos adversos graves de estos medicamentos incluyen toxicidad retiniana (retinitis pigmentaria), que es rara si no se exceden las dosis indicadas, sin embargo, el uso de estos medicamentos requiere revisiones oftalmológicas periódicas. Otras reacciones incluyen reacciones gastrointestinales (nauseas, vomito, diarrea y epigastralgia), cutáneas (dermatitis medicamentosa, hiperpigmentación), neuropatías, miopatías de los músculos esquelético y cardiaco que suelen disminuir cuando se suprime el fármaco[192].

Dado que la administración con los alimentos no disminuye su biodisponibilidad, se pueden administrar con las comidas, o en la noche con el fin de mejorar su tolerancia[193].

Otros efectos secundarios infrecuentes son:

- Manifestaciones a nivel del sistema nervioso central: cefalea que suele desaparecer sin necesidad de suspender el tratamiento; insomnio; nerviosismo o tinnitus. Raras veces pueden aparecer convulsiones ó psicosis.

- En pacientes con déficit de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD), los antipalúdicos, y especialmente la CLQ, pueden inducir anemia hemolítica[194].

- se han descrito algunos casos de descenso en la glucemia, en pacientes con AR y Diabetes Mellitus tratados con Insulina o con antidiabéticos orales[195].

CONCEPTOS CLAVES: A pesar de que la HCQ es más costosa, se asocia con menos toxicidad ocular que la CLQ, por lo que se está convirtiendo en el agente antimalárico preferido.

CICLOFOSFAMIDA:

Los efectos adversos de la CFA son frecuentes y varían de acuerdo a la dosis utilizada y la vía de administración, por lo que se recomienda la administración intravenosa. La mayoría de los efectos secundarios son reversibles con la supresión del fármaco. Los más frecuentes incluyen toxicidad gonadal, urológica y medular; infecciones; neoplasias entre otros[196].

Toxicidad gonadal: La CFA puede causar toxicidad gonadal tanto en hombres como en mujeres, en la mujer la toxicidad gonadal por CFA ocasiona oligo y amenorrea; en el varón ocasiona oligoazoospermia y disminución del tamaño o atrofia testicular[197].

Toxicidad urológica: consiste básicamente en el desarrollo de cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga[198]. La cistitis hemorrágica se presenta en el 15-30% de los pacientes tratados con CFA por vía oral. La administración de pulsos intravenosos no suele asociarse a toxicidad vesical. Con dosis totales superiores a 80 g existe un elevado riesgo de desarrollo de neoplasia vesical maligna.

Toxicidad medular: La CFA produce mielosupresión reversible. El grado de leucopenia y neutropenia es dosis dependiente. La supresión es máxima a los 8-12 días después de la administración intravenosa. Debe evitarse el tratamiento concomitante con alopurinol ya que incrementa el riesgo de leucopenia.

La anemia y trombocitopenia son menos frecuentes y la aplasia, si se produce, tiene carácter transitorio[190].

Neoplasias: El uso de CFA se asocia a mayor riesgo de linfomas y, probablemente leucemias, cáncer cutáneo y de vejiga. Los factores que parecen condicionar el desarrollo de carcinomas son la dosis total de CFA y la duración del tratamiento[199].

Infecciones: Las infecciones respiratorias de vías altas e infecciones por bacterias, hongos y virus especialmente por herpes zoster, son frecuentes con el uso de la CFA.

Otros efectos adversos observados son toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos), alopecia, reacciones de hipersensibilidad. Con dosis muy altas puede ocurrir toxicidad pulmonar, cardiaca ó hepática y secreción inadecuada de la hormona antidiurética[8].

CICLOSPORINA A:

Los principales efectos adversos de este medicamento incluyen nefrotoxicidad e HTA; la nefrotoxicidad producida por la CSA puede causar una insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible al disminuir las dosis, pero también puede causar una enfermedad crónica y progresiva que usualmente es irreversible[200.201]. Además la CSA puede producir una disfunción tubular, con disminución de la reabsorción de magnesio (Mg) y disminución de la excreción de potasio (K) y ácido úrico.

La CSA causa vasoconstricción, dependiente de la dosis, en la vasculatura preglomerular, con disminución del flujo renal y el filtrado glomerular. Esta vasoconstricción, sumada a un aumento en la reabsorción tubular de sodio y un posible efecto sobre el sistema renina-angiotensina, causan también una hipertensión arterial (HTA). Es importante tener presente que la HTA, al igual que la insuficiencia renal aguda, suelen ser reversibles con la disminución de la dosis o interrupción del tratamiento[8,78].

CONCEPTOS CLAVES: Otros efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), hiperglucemia, disfunción hepática, hiperpotasemia, alteración mental, convulsiones, hirsutismo, infecciones oportunistas, hipertrofia gingival, parestesias y temblor que suelen ser dosis dependientes. Además entre los pacientes se incrementa el riesgo de linfoma y de otros tipos de cáncer como el de piel y el sarcoma de kaposi.

D-PENICILAMINA:

Los principales efectos adversos de la DPE incluyen lesiones cutáneas, síntomas gastrointestinales, alteraciones renales, entre otros.

Las lesiones cutáneas se presentan en 25-50% de los pacientes y pueden ser de cualquier tipo, desde rash morbiliforme y pruriginoso hasta lesiones similares al pénfigo, generalmente desaparecen al retirar el medicamento; los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea y en algunos casos disgeusia. Estos síntomas suelen desaparecer a pesar de continuar con la DPE.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con AR tratados con DPE presenta algún tipo de afectación renal, la más frecuente es que desarrollen proteinuria acompañada de hematuria microscópica; algunos desarrollan un síndrome nefrótico que desaparece por completo en un tiempo variable tras la suspensión del tratamiento. Mucho menos frecuente es el desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Otros efectos secundarios incluyen alteraciones hematológicas (trombocitopenia y leucopenia), toxicidad pulmonar, hiperplasia mamaria y desarrollo de procesos autoinmunes[8,17,78].

CONCEPTOS CLAVES: Este medicamento cruza la placenta y se ha relacionado con malformaciones en humanos, debido a esto su uso está contraindicado en mujeres embarazadas y en madres lactantes.

SALES DE ORO:

Al parecer la forma oral es mejor tolerada que las formas parenterales, de esta forma, el efecto adverso más común del auranofin es la diarrea debido al efecto osmótico del oro en el intestino. La dermatitis es otro efecto adverso que puede ir desde un simple eritema hasta dermatitis exfoliativa, además estomatitis con sensación de sabor metálico, alopecia, vaginitis y proctitis. Las reacciones hematológicas como leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia y anemia hipo o aplásica también son muy comunes, los efectos renales incluyen proteinuria que con frecuencia lleva a la descontinuación del medicamento, otro efecto adverso son las alteraciones hepáticas, respiratorias, de SNC y periférico (encefalopatías y polineuropatías). Con el aurotiomalato se ha descrito una reacción de tipo "nitroide" que consiste en sincope, rubor, cefalea, mareo y sudoración, al parecer está relacionado con el excipiente del medicamento[202,203].

CONCEPTOS CLAVES: Como se ha mencionado anteriormente los DMARDs convencionales como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina, la D-penicilamina y las sales de oro, son actualmente poco utilizadas en el tratamiento de la AR y generalmente se utilizan en algunas manifestaciones extraarticulares.

- **FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS:**

➢ ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- ALFA (ANTI-TNF):

En general los tres fármacos Anti-TNFα actualmente aprobados para uso en Colombia comparten algunos de los efectos adversos, siendo las infecciones, las reacciones en el sitio de aplicación, los tumores y linfomas, la insuficiencia cardiaca congestiva, las enfermedades desmielinizantes y los fenómenos autoinmunitarios las reacciones adversas características de este grupo de medicamentos. Sin embargo, a continuación se detallan los efectos adversos frecuentes, poco frecuentes y raros para cada uno de estos medicamentos.

ADALIMUMAB:

Los efectos adversos más frecuentes incluyen, reacciones en el lugar de la aplicación las cuales consisten en dolor, hinchazón, eritema o picor.

Los efectos adversos frecuentes incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía) y superior (sinusitis, resfriado, moqueo).
- Infecciones por virus (fiebre, herpes), bacterias (tracto urinario) o por hongos.
- Mareos, vértigo, cefalea, tos, dolor de garganta, trastornos sensitivos.
- Nauseas, diarrea, dolor abdominal, inflamación y ulceras en la boca.
- Aumento de enzimas hepáticas.
- Dolor muscular, erupción, picor, fiebre, fatiga.

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- Infecciones graves (tuberculosis, histoplasmosis y sepsis).
- Infección en las articulaciones; Infecciones en la piel (verrugas e infecciones superficiales por hongos).
- Anemia, leucopenia, trombocitopenia y linfopenia.
- Inflamación de los nódulos linfáticos.
- Lupus inducido.
- Reacciones alérgicas.
- Aumento en el perfil lipídico y del acido úrico.
- Ansiedad, depresión, temblores, somnolencia y dificultad para dormir.
- Trastornos del apetito, alteraciones en el gusto, dificultades en la visión, inflamación o infección del ojo, molestias en los oídos.
- Hipertensión.
- Problemas digestivos tales como vómito y estreñimiento, sangrado del recto, trastornos en la piel (psoriasis, eccema o infecciones), erupciones con picor, retraso en cicatrización de heridas, moratones, caída del cabello.
- Debilidad muscular.
- Alteraciones urinarias como sangre en orina, aumento de la frecuencia de orinar.
- Aumento del sangrado menstrual.
- Síntomas gripales, dolor del pecho, hinchazón de los pies.

Los efectos adversos raros incluyen:

- Glaucoma e inflamación del ojo.
- Cáncer de piel, linfático, melanoma maligno.
- Alteraciones de la tiroides.
- Proteinuria, fallo muscular anormal que puede causar problemas renales.
- Trombocitopenia.
- Problemas cardiacos.
- Pancreatitis y Lesiones hepáticas.
- Erupción de la piel, dolor de las articulaciones.
- Inflamación del intestino grueso.
- Aumento o disminución de los niveles de calcio en sangre.
- Inflamación de la grasa abdominal provocando nódulos dolorosos en la piel.
- Esclerosis múltiple, debilidad en los músculos de la cara o parálisis.
- Síndrome de Guillain-Barré, (debilidad muscular, sensaciones anormales, Hormigueo en los brazos y en la parte superior del cuerpo).
- Linfoma hepatoesplénico de células T[119].

ETANERCEPT:

Los efectos adversos más frecuentes incluyen:

- Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel).
- Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón).

Los efectos adversos frecuentes incluyen:

- Reacciones alérgicas; fiebre; picor.
- Formación de auto-anticuerpos.

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- Infecciones graves (neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas).

- Angioedema.
- Trombocitopenia.
- Urticaria.
- Inflamación o cicatrización de los pulmones.

Los efectos adversos raros incluyen:

- Reacciones alérgicas graves (hinchazón localizada y grave de la piel).
- Bajo número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (de forma combinada)
- Trastornos del sistema nervioso (signos y síntomas similares a los de esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal).
- Tuberculosis.
- Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.
- Convulsiones.
- Lupus inducido.
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Los efectos adversos muy raros incluyen:

- Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales[120].

CONCEPTOS CLAVES: Las reacciones en el sitio de inyección son muy comunes, sin embargo no se presentan con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento.

INFLIXIMAB:

Los efectos adversos frecuentes incluyen:

- Dolor de cabeza, mareos, náuseas, síntomas abdominales, reacciones alérgicas, rash, urticaria, infecciones virales (por ejemplo herpes), infecciones respiratorias (resfriado, bronquitis, pneumonía).

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- Depresión, agitación, trastornos del sueño, alteración en la cicatrización de heridas, infecciones bacterianas (por ejemplo, tuberculosis, infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas profundas, sepsis), infecciones fúngicas, asma.
- Alteración en la función hepática.
- Recuento bajo de células sanguíneas (anemia).
- Empeoramiento de enfermedad nerviosa desmielinizante, activación de enfermedad autoinmune (lupus inducido), empeoramiento de insuficiencia cardíaca.
- Caída del cabello.
- Hemorragias.
- Reacciones alérgicas anafilácticas.

Los efectos adversos raros incluyen:

- Hemorragias gastrointestinales o perforación intestinal.
- Insuficiencia circulatoria, esclerosis múltiple, linfoma[121].

CONSIDERACIONES ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON LOS ANTI-TNFα:

Es indispensable que el médico tratante conozca la ficha técnica de los medicamentos Anti-TNFα, a fin de que la terapia se lleve a cabo de manera adecuada y se consigan los objetivos terapéuticos, evitando y disminuyendo al máximo los efectos adversos relacionados con estos medicamentos.

Aunque los tres medicamentos no tienen un perfil de seguridad exactamente igual, en general se recomienda lo siguiente en pacientes que van a iniciar o están en tratamiento con los Anti-TNFα[6].

➢ Infecciones graves:

En presencia de infección activa grave, sistémica o localizada, estos medicamentos no deben iniciarse y en caso de que la infección se presente durante el tratamiento, deben suspenderse hasta que se resuelva la infección[11]. El antecedente de infección en una prótesis articular que no ha sido retirada también es una contraindicación para los Anti-TNFα, en estos casos, antes de iniciar la terapia con estos medicamentos se debe realizar cirugía con eliminación total de la infección, y si está indicado, remplazo protésico[6].

Hasta que se demuestre su seguridad en estudios controlados, estos medicamentos no deben

utilizarse en pacientes con VIH positivo o en pacientes portadores del virus de la hepatitis B[11]; en general, se recomienda una especial precaución en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y en tratamiento con Anti-TNFα, ya que se ha descrito insuficiencia hepática no precedida por anomalías en la función hepática. Sin embargo, la reactivación de la infección se puede prevenir con tratamiento antiviral profiláctico. En cuanto al virus de la hepatitis C y el tratamiento con Anti-TNFα no hay reportes que indiquen deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral y en algunos test funcionales se ha descrito incluso mejoría, no obstante es recomendable hacer seguimiento a estos pacientes[6].

Se debe prestar mucha atención a la posible aparición de infecciones durante el tratamiento, debido a que en algunos pacientes tratados con estos medicamentos se han desarrollado infecciones bacterianas graves, en situaciones como estas la rápida detección, el pronto tratamiento y la suspensión del Anti-TNFα es indispensable, pues una vez resuelta la infección es posible reiniciar la terapia con el Anti-TNFα[5].

- **Tuberculosis:**

El riesgo de tuberculosis (TBC) en pacientes tratados con Anti-TNFα, especialmente con los anticuerpos monoclonales, merece una gran atención.

En el 2002 la Sociedad Española de Reumatología (SER) considera obligatorio excluir la existencia de tuberculosis activa o latente, así como el contacto reciente con enfermos con TBC en todo paciente que vaya iniciar tratamiento; debido a esto, la SER recomienda que antes de iniciar alguno de estos medicamentos, todos los pacientes deben ser evaluados con radiografía de tórax y con prueba de tuberculina (derivado proteico purificado –PPD-) para descartar tuberculosis activa o signos concordantes con una infección antigua.

En los pacientes que tengan historia de TBC, pero en los que el especialista tenga constancia de su curación tras un correcto tratamiento, es permitido iniciar el Anti-TNFα.

Todo paciente con PPD positiva, es decir, con una induración ≥ 5 mm a las 48-72 horas, se considera que tiene TBC latente, en caso de que la induración sea < 5 mm se debe realizar otra PPD 1 o 2 semanas después. Si a las 48 -72 h la induración es ≥ 5 se considera positivo para TBC latente.

Se debe iniciar tratamiento para TBC latente antes de iniciar la terapia con Anti-TNFα en los siguientes casos:

- Contacto reciente con paciente con TBC documentada.
- Antecedentes de TBC parcialmente tratada.

- PPD positivo.
- Lesiones residuales en los rayos X.

No se conoce exactamente el intervalo mínimo entre el tratamiento de la TBC y el inicio del Anti-TNFα, sin embargo, se recomienda iniciar el tratamiento de la tuberculosis, 1 mes antes de iniciar con el Anti-TNFα o incluso iniciar ambos tratamientos al mismo tiempo.

El medicamento de elección es la isoniazida a una dosis de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300mg diarios, con suplementos de vitamina B6 (piridoxina) por un periodo de 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, el medicamento recomendado es rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día (hasta un máximo de 600 mg diarios) por un periodo de 4 meses[204].

➢ Cirugías:

En casos en los que hay programada algún tipo de cirugía, el tratamiento con los Anti-TNFα debe suspenderse 2 a 4 semanas antes de los procedimientos quirúrgicos y deben ser reiniciados después de la cirugía, una vez no exista evidencia de infección y la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo[6,11].

➢ Vacunas:

Las vacunas de virus vivos atenuados deben aplicarse cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Anti-TNFα o 6 meses después de la ultima infusión si se trata de IFX y dos a tres semanas después de la última aplicación de de ETN, cuando el medicamento es ADA no está recomendada la vacunación con virus vivos[11].

No obstante, es recomendable la vacunación antineumocócica y antigripal en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con los biológicos[6].

➢ Tumores:

No hay evidencia definitiva que el tratamiento con Anti-TNFα aumente el riesgo de tumores sólidos o de linfomas, por encima de lo esperado con pacientes con AR con un alto grado de actividad, debido a esto, los pacientes deben ser evaluados, si hay sospecha clínica de linfoma, y si esta se confirma, el agente Anti-TNFα debe ser suspendido. Por otro lado, en cuanto al efecto de la terapia con Anti-TNFα en pacientes con linfoma previo, la indicación de estos medicamentos debe antecederse de una evaluación riesgo-beneficio. Si el paciente ha estado libre de neoplasia en los últimos 10 años no hay evidencia de contraindicación para la terapia con Anti-TNFα[6,11].

➢ Autoinmunidad:

En pacientes tratados con Anti-TNFα se han detectado diversos auto-anticuerpos, así como cuadros clínicos similares al lupus eritematoso sistémico.

Si se desarrolla LES inducido por medicamentos, mientras se está en tratamiento con los Anti-TNFα, se deben tratar los signos y síntomas y el medicamento debe ser suspendido[6,11].

➢ Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva III-IV según la clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association) el uso de Anti-TNFα está contraindicado; en estos casos, los otros agentes biológicos como el ABT, y el TCZ son una opción terapéutica interesante. Los Anti-TNFα deben ser aplicados con precaución en pacientes con ICC leve, en caso de empeoramiento de la ICC la terapia con Anti-TNFα debe suspenderse[6,11].

➢ Enfermedades desmielinizantes:

Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con los medicamentos Anti-TNFα, especialmente con el ETN. Debido a esto, en pacientes con historia clara de enfermedad desmielinizante, el tratamiento con Anti-TNFα está contraindicado; además, en pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante personal o familiar el tratamiento con estos medicamentos debe evitarse. En caso de presentarse signos de desmielinización, el tratamiento debe ser suspendido y el paciente deberá ser remitido a un neurólogo para su respectiva evaluación[6,11.]

➢ Complicaciones hematológicas:

En pacientes tratados con Anti-TNFα se han descrito citopenias hematológicas (anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia); debido a esto, en casos de citopenia no se recomienda el uso de estos medicamentos, pero si durante el tratamiento con Anti-TNFα se desarrollan complicaciones hematológicas, el respectivo medicamento debe suspenderse y debe realizarse una evaluación completa[6,11].

➢ Embarazo y lactancia:

No hay estudios clínicos formales que evalúen el uso de los Anti-TNFα durante el embarazo, algunas pacientes han estado en embarazo durante el tratamiento con estos medicamentos y no han tenido ningún riesgo para el feto. En animales, no se ha demostrado teratogenicidad ni mayor riesgo de pérdida fetal, sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para recomendar la continuación de estos medicamentos durante el embarazo. Por otro lado se sugiere que la

lactancia debe evitarse durante el uso de los Anti-TNFα [6,11].

Si se está en tratamiento con IFX este debe ser suspendido 6 meses antes de la gestación y de la fecundación de la pareja en el caso de los hombres; en el caso de ADA, el laboratorio fabricante sugiere un periodo de 5 meses y en cuanto al ETN no hay datos actuales sobre cuánto tiempo tarda este medicamento en ser depurado de los órganos reproductivos. En general el embarazo y la lactancia deben ser evitados durante el uso de los Anti-TNFα[11].

➢ FÁRMACOS DEPLETORES SELECTIVOS DE CELULAS B RITUXIMAB:

El RTX, al igual que todos los medicamentos, puede causar algunos efectos adversos; sin embargo, no todas las personas los presentan. En su mayoría, los efectos adversos del RTX son de intensidad leve a moderada, sin embargo algunos de ellos pueden ser graves y por lo tanto pueden requerir tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones relacionadas con la perfusión. Generalmente, durante la primera perfusión o 2 horas después de esta, se puede presentar fiebre, escalofríos y temblores.

Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen:

- Ampollas y picor en la piel.
- Náuseas y vómitos.
- Cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picor o congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones.

  Es importante tener presente que la enfermedad cardiaca o la angina de pecho puede empeorar con la administración de RTX.

No obstante, tras la perfusión la probabilidad de que aparezcan estas reacciones es menor.

Otro de los efectos adversos comunes es el riesgo de contraer infecciones más fácilmente, las cuales suelen presentarse con síntomas de fiebre, tos, dolor de garganta, picor y/o ardor al orinar y malestar general. Las infecciones más comunes incluyen resfriados pero se han reportado casos de neumonía e infecciones urinarias.

Los efectos adversos menos frecuentes incluyen:

- Dolor de espalda, pecho, músculos y/o articulaciones.

- Dolor en el lugar de la perfusión, sensación de malestar, cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca.
- Indigestión, diarrea.
- Calambres, mareos, hormigueo o entumecimiento, ansiedad o nerviosismo.
- Tos, lagrimeo o picor en los ojos, congestión o picor nasal, sudoración y sinusitis.
- En algunos pacientes pueden también producirse alteraciones en los valores del Hemograma, que incluyen principalmente disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o de ambos[127].

Los efectos adversos raros incluyen:

Se han notificado casos muy poco frecuentes de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) tras el uso de RTX en AR y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematosos sistémico (LES) y Vasculitis.

CONCEPTOS CLAVES: Las reacciones adversas más frecuentes con el RTX son las infusionales, que generalmente ocurren durante la primera perfusión o 2 horas después de esta y puede prevenirse administrando al paciente una premedicación con un antipirético, un antihistamínico y en algunos casos un glucocorticoide.

CONSIDERACIONES ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

➢ Vacunas:

En los pacientes que van iniciar tratamiento con RTX la vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con RTX, debido a esto, la vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada; sin embargo, los pacientes tratados con RTX pueden recibir vacunas inactivadas, no obstante el porcentaje de respuesta puede ser menor, por lo tanto si se requiere vacunación con virus inactivados durante el tratamiento, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con RTX.

➢ Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con RTX en pacientes con AR no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento; sin embargo, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

> CONCEPTOS CLAVES: El tratamiento con RTX está contraindicado en Infecciones graves y activas y en Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

➢ FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA CO-ESTIMULACIÓN DE LAS CELULAS T

ABATACEPT:

El efecto adverso más frecuente con el ABT es el dolor de cabeza, sin embargo, otros de los efectos adversos incluyen:

- Infecciones urinarias, del tracto respiratorio superior y del pulmón.
- Herpes.
- Rinitis, vértigo, aumento de la presión arterial, rubor, tos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, fatiga, debilidad.
- Alteración en las pruebas de función hepática.

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen:

- Infección dental, úlceras en la piel, infección de uñas por hongos.
- Cáncer de piel.
- Trombocitopenia (disminución de plaquetas en sangre), nivel bajo de células sanguíneas.
- Reacciones alérgicas.
- Ansiedad, entumecimiento, urticaria.
- Inflamación de los ojos, ojo seco, disminución de la visión.
- Palpitaciones, aumento o disminución en el ritmo cardíaco, disminución de la presión arterial.

- Sofocos.
- Llagas en la boca.
- Alopecia, piel seca, dolor en las articulaciones y en las en las extremidades.
- Síndrome pseudogripal.
- Aumento de peso.
- Reacciones relacionadas con la perfusión.
- Depresión.
- Amenorrea (ausencia de menstruación).
- Migrañas.
- Infección renal.
- Psoriasis.
- Dificultad para respirar y opresión en la garganta.

Los efectos adversos raros incluyen Infección del torrente sanguíneo[205].

CONSIDERACIONES ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON ABATACEPT

➢ Neoplasias malignas

Actualmente se desconoce el posible papel del ABT en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con ABT y con placebo fueron de 1,4% y 1,1%, respectivamente.

➢ Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con ABT o antes de 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían ABT.

➢ FARMACOS INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA 6

TOCILIZUMAB:

Los efectos adversos más frecuentes incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio superior que se presentan con síntomas como tos, congestión nasal, dolor de garganta y dolor de cabeza.

Los efectos adversos frecuentes incluyen:

- Neumonía.
- Herpes simple oral, herpes zoster, infecciones en la piel.
- Leucopenia, neutropenia.
- Niveles altos de colesterol, dolor de cabeza, mareos, hipertensión.
- Ulceras en la boca.
- Dolor de estómago.
- Elevación de las transaminasas.
- Erupción, picor y conjuntivitis.

Efectos adversos poco frecuentes:

- Diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago).
- Zonas hinchadas y rojas en la boca.
- Aumento en los triglicéridos.
- Reacciones alérgicas graves[206].

CONSIDERACIONES ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB

➢ Infecciones

El tratamiento con TCZ no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe interrumpir la administración de TCZ, hasta que la infección esté controlada.

➢ Tuberculosis

Al igual que para los medicamentos Anti-TNF**α,** se recomienda realizar a los pacientes un

cribado de infección latente de TBC antes de comenzar el tratamiento con TCZ, de igual forma, los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano

- **Complicaciones de la diverticulitis**

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Por lo tanto dicho medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales y fiebre deben ser evaluados para la pronta identificación de diverticulitis.

- **Trastornos neurológicos**

Actualmente se desconoce si el TCZ puede causar desmielinización central, debido a esto, los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición.

- **Tumores malignos**

El riesgo de tumores malignos esta incrementado en pacientes con AR. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos.

- **Vacunación**

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con TCZ, ya que no se ha establecido la seguridad clínica.

PREMEDICACÍON PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

Con el fin de prevenir o minimizar las reacciones adversas infusionales (agudas o retardadas) de los medicamentos aplicados mediante perfusión intravenosa, las fichas técnicas de cada medicamento proponen realizar premedicación en cada aplicación de los mismos.

La premedicación para la aplicación de RTX e IFX consiste en la administración de un antihistamínico y un antipirético, como por ejemplo: difenhidramina y acetaminofén respectivamente. Sin embargo, antes de cada infusión también puede considerarse la premedicación con glucocorticoides.

El uso de RTX está asociado con reacciones agudas durante la infusión, las cuales se caracterizan por síntomas como prurito, fiebre, urticaria, rash, escalofríos, fiebre, rigidez, estornudos, edema

angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo con o sin hipertensión o hipotensión. Estas reacciones pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos, debido a esto, las soluciones preparadas no deben administrarse en perfusión rápida o en bolo intravenoso y la premedicación con glucocorticoides debe considerarse (100 mg de metilprednisolona I.V 30 minutos antes de RTX)[207].

En un ensayo en el que se comparó el régimen de glucocorticoides, las reacciones adversas anteriormente descritas, fueron notificadas en el 3% de los pacientes (5/149) después de la primera infusión de placebo y en el 22% (42/192) tras la primera aplicación de 1 g de RTX. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones, ya que de los pacientes que habían recibido 1 g de RTX sin premedicación, el 28% (18/65) de presentó una reacción aguda a la infusión, comparado con el 19% (24/127) de los que habían recibido premedicación con GC intravenosos[199].

En cuanto al IFX, es recomendable que los pacientes sean mantenidos en observación por lo menos durante 1-2 horas después de la perfusión, debido a las reacciones agudas que puede causar el medicamento durante su infusión. Los pacientes pueden tratarse previamente con medicamentos como un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol, además se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido reacciones relacionadas con la perfusión previamente[121].

En cuanto al ABT y el TCZ la información de cada uno de estos medicamentos, muestra que la premedicación no es necesaria para la aplicación de estos fármacos, sin embargo, no se excluye la presentación de reacciones anafilácticas por lo que se debe disponer de un equipo de tratamiento adecuado para uso inmediato.

CONCEPTOS CLAVES: Tanto el RTX como el IFX están asociados con reacciones infusionales que pueden ser agudas o retardadas, y que a su vez, pueden ser clasificadas como leves, moderadas o severas. Debido a esto la premedicación con un antihistamínico, un antipirético y en algunos casos un glucocorticoide, es recomendada.

Las tablas 18-29 muestran las recomendaciones para el uso de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE METOTREXATO				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Nauseas, vomito, diarrea, fatiga y mareo; elevación de los valores de las pruebas de función hepática; anemia, anemia aplásica, leucopenia y trombocitopenia; pneumonitis intersticial; estomatitis ulcerativa; aumento en el riesgo de infección; ulceras y sangrado GI; alopecia.	**Absolutas** Hipersensibilidad al MTX, embarazo, lactancia, alcoholismo, hepatopatía alcohólica u otras enfermedades crónicas del hígado, síndromes de inmunodeficiencia, hipoplasia de médula ósea, trombocitopenia, leucopenia y anemia severa. **Relativas** Alteraciones en la función renal y hepática, infección activa, diabetes mellitus y obesidad (IMC>30).	**Monitoreo de base (referencia)** Historia y examen físico, hemograma y recuento completo de plaquetas, albumina sérica, pruebas de función hepática y radiografía de tórax. **Monitoreo en curso** Hemograma y recuento de plaquetas completo cada 2-4 semanas durante los primeros meses, luego cada 1-3 meses dependiendo de la dosis, los síntomas y los resultados previos. Pruebas de función hepática mensuales, BUN y Cr cada 2-3 meses dependiendo de la dosis, los síntomas y los resultados previos. Considerar biopsia hepática en pacientes con factores de riesgo. En pacientes sin factores de riesgo considerar biopsia con dosis acumulativas de MTX de 3.5-4.0 g y repetirlas con dosis de 1.5 g de MTX y de acuerdo a los resultados de las pruebas de función Hepática. Prueba de embarazo si es necesaria.	**Embarazo:** categoría X. **Lactancia:** la lactancia no está recomendada en mujeres en tratamiento con MTX.	Medicamentos hepatotóxicos como los barbitúricos y la acitretina. Medicamentos que interfieren con la excreción renal de MTX como el sulfametoxazol, los AINEs y las penicilinas. Antagonistas del ácido fólico como el trimetoprim.

Tabla 18. Recomendaciones para el uso de MTX.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LEFLUNOMIDA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Los efectos adversos más comunes son nausea, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor de cabeza, mareo, HTA. Menos frecuentes daño hepático (el daño hepático severo, generalmente ocurre a los seis meses de la terapia y en pacientes con múltiples factores de riesgo para hepatotóxicidad), pancitopenia, agranulositosis y trombocitopenia, estos efectos ocurren generalmente en pacientes quienes han sido tratados con MTX u otros agentes inmunosupresores, o en quienes recientemente los han suspendido.	Hipersensibilidad a la LFN o sus metabolitos. Inmunodeficiencias graves, displasias, infecciones incontroladas graves, insuficiencia renal moderada o severa (no se dispone de experiencia en ese grupo de pacientes), afección de la función hepática y afección significativa de la médula ósea, hipoproteinemia severa.	**Monitoreo de base (referencia)** Historia y examen físico, hemograma y pruebas de función hepática, prueba de embarazo si es necesario. **Monitoreo en curso** Mensualmente hemograma y pruebas de función hepática durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 6-8 semanas*. Prueba de embarazo si es necesario. Se recomienda vigilar periódicamente la posible aparición de anemias y leucopenias.	**Embarazo:** Categoría X. **Lactancia:** La Leflunomida no debe ser administrada en madres lactantes.	El uso concomitante de Leflunomida + MTX no ha demostrado interacciones farmacocinéticas, sin embargo, el riesgo de hepatotóxicidad puede aumentar. Los niveles de Leflunomida pueden aumentar cuando se administra con rifampicina.

Tabla 19. Recomendaciones para el uso de la LFN *Si se produce una elevación superior a dos veces el valor máximo de referencia, se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia, se debe suspender la LEF y administrar colesteramina o charcoal. Si persisten las elevaciones de las transaminasas, se debe realizar biopsia hepática.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE SULFASALAZINA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Cefalea, vértigo; síntomas gastrointestinales (Anorexia, nauseas, vomito y dolor abdominal); puede ocurrir oligoespermia en un tercio de los pacientes. Reacciones menos frecuentes incluyen: rash, prurito, urticaria, fiebre, anemia hemolítica y cianosis la cual puede ocurrir en ≤ 1/30 pacientes.	Obstrucción intestinal o urinaria, porfiria, hipersensibilidad al medicamento o sus metabolitos, sulfonamidas o salicilatos.	**Monitoreo de base (referencia)** Historia y examen físico, hemograma completo, pruebas de función hepática, y prueba de embarazo si es necesaria. **Monitoreo en curso** Hemograma completo y pruebas de función hepática cada 15 días durante los primeros 3 meses, posteriormente cada mes y después cada 3 meses, se deben realizar periódicamente análisis de orina y exámenes de función renal periódicamente.	**Embarazo:** categoría B. **Lactancia:** las sulfonamidas son excretadas en la leche. En el recién nacido, estas compiten con la bilirrubina en los sitios de unión a las proteínas plasmáticas y debido a esto, pueden causar kernicterus (hiperbilirrubinemia en el neonato).	La ciclosporina reduce la absorción de ácido fólico y la Digoxina.

Tabla 20. Recomendaciones para el uso de la SSZ.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE AZATIOPRINA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Supresión de la médula ósea; malignidades y carcinoma linfoproliferativo cutáneo de células escamosas; incremento en el riesgo de infecciones; síntomas gastrointestinales como nausea, vómito y diarrea; síndrome de hipersensibilidad; pancreatitis y hepatitis. Puede causar depresión temporal de la espermatogénesis	**Absolutas** Alergia a la azatioprina, infección activa clínicamente significativa, embarazo o planes de embarazo. Enfermedad neoplásica conocida. **Relativas** Uso concomitante con alopurinol. Tratamiento previo con ciclofosfamida o clorambucil.	**Monitoreo de base (referencia)** Historia y examen físico, pruebas de función hepática, hemograma, análisis de orina, perfil de química sérica, análisis de orina, prueba hepatitis B y C, prueba de embarazo si es necesaria. **Monitoreo en curso** Hemograma cada 15 días durante los primeros 2 meses, posteriormente cada mes por los siguientes 2 meses y luego cada 2 meses. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática cada 6-8 semanas Examen físico semestral enfocado en ganglios linfáticos y cáncer de piel. Prueba de embarazo si es necesaria.	**Embarazo:** categoría D. **Lactancia:** El embarazo y la lactancia deben evitarse durante el tratamiento con azatioprina y los pacientes (incluyendo los hombres) deben usar métodos adecuados de planificación).	El alopurinol incrementa el riesgo de pancitopenia, el captopril puede aumentar el riesgo de anemia y leucopenia, se puede requerir un aumento en la dosis de warfarina y pancuronio, la rifampicina disminuye la eficacia de azatioprina y la clozapina incrementa el riesgo de agranulocitosis.

Tabla 21. Recomendaciones para el uso de la AZT.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIMALARICOS				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Los más frecuentes son toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal) y cutánea (rash maculopapular, descamativo o morbiliforme; urticaria y prurito; alopecia y encanecimiento del pelo; reacción liquenoide y dermatitis exfoliativa), y los más graves son la retinopatía y la toxicidad neuromuscular.	Alergia a derivados de las 4-amino-quinoleínas, retinopatías y deterioro del campo visual. **Precaución**: pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD) y disminución de la función renal, precaución en pacientes con trastornos bipolares, epilepsia ó tratamientos con excitantes y en pacientes con diabetes mellitus.	**Monitoreo de base (referencia)** Evaluación oftalmológica en pacientes > 40 años y/o con antecedentes de enfermedad ocular. **Monitoreo en curso** Revisión oftalmológica cada 6-12 meses, o con más frecuencia en pacientes con más de 10 años de tratamiento o con insuficiencia renal. No se requieren pruebas de laboratorio para monitorizar su toxicidad.	**Embarazo:** Precaución Cloroquina: categoría B. Hidroxicloroquina: Categoría C. **Lactancia:** no está recomendada.	Clozapina, dasatinib, eritromicina, haloperidol.

Tabla 22. Recomendaciones para el uso de los antimaláricos

Dado que la administración con los alimentos no disminuye su biodisponibilidad, se pueden administrar con las comidas, mejorando su tolerancia. La administración del fármaco por la noche también mejora la tolerancia.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CICLOFOSFAMIDA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Toxicidad gonadal que puede ser irreversible, cistitis y carcinoma de vejiga, mielo-supresión dosis dependiente, Aumento del riesgo de linfomas y algunos tumores gastrointestinales. Otras manifestaciones tóxicas de menor trascendencia pero frecuentes son alopecia, náuseas y vómitos.	Contraindicada en embarazo, infección crónica o activa, hepatopatías y antecedentes de neoplasias, requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Contraindicada su asociación con alopurinol.	**Monitoreo de base (referencia)** Hemograma, bioquímica hepática, análisis de orina y sedimento. **Monitoreo en curso** Hemograma cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses, después cada 2-4 semanas. En infusión I.V. hemograma previo y a 1-2 semanas después de cada infusión. Pruebas de función hepática y análisis de orina y sedimento mensuales.	**Embarazo:** Categoría D. **Lactancia:** no está recomendada.	Alopurinol.

Tabla 23. Recomendaciones para el uso de la CFA

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CICLOSPORINA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Deterioro renal agudo o crónico (nefrotoxicidad); hipertensión arterial; malignidades cutáneas y lifoproliferativas; dolor de cabeza; tremor; parestesia; hipertricosis; hiperplasia gingival; empeoramiento del acné; nausea, vomito y diarrea; mialgias; síntomas parecidos a la gripa; letargia; hipertrigliceridemia; hipomagnesemia; hiperkalemia; hiperbilirubinemia; incremento del riesgo de infección; puede incrementar el riesgo de cáncer.	Cáncer actual (excepto cáncer cutáneo no melanoma) función renal anormal, HTA no controlada, hipersensibilidad a ciclosporina, vacunas con virus vivos, precaución con infecciones mayores y diabetes mal controlada.	**Monitoreo de base (referencia)** Historia y examen físico Determinaciones de PA (2 controles), BUN y Cr (2 controles) análisis de orina, pruebas de función hepática, hemograma completo, perfil lipídico, Mg, ácido úrico y K, prueba de embarazo si es necesaria. **Monitoreo en curso** PA, BUN y Cr cada 15 días durante los primeros 3 meses, posteriormente a intervalos de 1 mes, mensualmente, hemograma pruebas de función hepática, perfil lipídico, Mg, ácido úrico y K, prueba de embarazo si es necesaria.	**Embarazo:** categoría C. **Lactancia:** no está recomendada en pacientes en tratamiento con ciclosporina.	Inductores / inhibidores del CYP 450 3A4 La hierba de San Juan disminuye la concentración de ciclosporina La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de digoxina, colchicina, prednisolona, estatinas (aumento del riesgo de Rabdomiólisis) Diuréticos ahorradores de K (hiperpotasemia) y tiazídicos (aumentan nefrotoxicidad) zumo de pomelo, AINEs.

Tabla 24. Recomendaciones para el uso de la CSA, CYP 450 3A4: Citocromo P450 3A4; Cr: Creatina sérica; BUN: Nitrógeno ureico en sangre.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE D-PENICILAMINA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Alteraciones gastrointestinales (náuseas, anorexia, dolor abdominal y diarrea), alteraciones renales y lesiones cutáneas (rash, ulceras orales) alteraciones hepáticas e inmunológicas y hematológicas.	Nefropatías, discrasias sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia).	**Monitoreo de base (referencia)** analítica basal que incluya un hemograma completo, Cr y análisis de orina (elemental y sedimento). **Monitoreo en curso** Se repetirán estas pruebas cada 2 semanas hasta que se alcance una dosis estable y posteriormente cada 1-3 meses.	**Embarazo:** categoría D. **Lactancia:** no está recomendada en pacientes en tratamiento con D-PE.	Los depresores de la médula ósea, compuestos de oro e inmunosupresores (excepto los glucocorticoides) Los suplementos de hierro

Tabla 25. Recomendaciones para el uso de la DPE.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LAS SALES DE ORO				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Los más frecuentes incluyen: dermatitis, estomatitis, hematuria transitoria y proteinuria moderada. Los efectos adversos más relevantes incluyen: toxicidad hematológica y renal (más frecuentes con la administración de oro parenteral).	Trastornos renales, hepáticos ó hematológicos graves.	**Monitoreo de base (referencia):** hemograma, Cr y citoquímico de orina. **Monitoreo en curso:** hemograma completo, Cr y análisis de orina cada 4 semanas los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses*.	**Embarazo:** categoría C. **Lactancia:** no está recomendada en pacientes en tratamiento con sales de oro.	Evitar el uso concomitante con DPE.

Tabla 26. Recomendaciones para el uso de las sales de oro
* Si hay proteinuria, se debe realizar cuantificación en orina de 24 horas. Si la proteinuria >500 mg/24 h, se deben suspender los medicamentos hasta que sea < 200 mg/24 h o desaparezca, pero si es >1gr/24, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
Reacciones en el sitio de aplicación (eritema, dolor local y edema); Infecciones; tumores y linfomas; insuficiencia cardiaca congestiva; enfermedades desmielinizantes; fenómenos autoinmunitarios.	Hipersensibilidad a alguno de los componentes, sepsis ó infecciones; enfermedad desmielinizante; tumores; insuficiencia cardiaca moderada-severa; hipersensibilidad a componentes de estos fármacos.	**Monitoreo de base (referencia):** Hemograma, bioquímica general, pruebas de función hepática, Rx de tórax, prueba de tuberculina (Mantoux y Booster) **Monitoreo en curso:** Hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses. En caso de profilaxis de TBC, hemograma y pruebas de función hepática cada 2 semanas durante 2 meses, posteriormente controles mensuales. Vigilar la aparición de neoplasias y de enfermedades autoinmunes (ANA y A-DNA cada 3 meses durante el primer año, después cada 6 meses).	**Embarazo:** categoría B. **Lactancia:** No está recomendada ya que los datos son insuficientes.	FAME Biológico + FAME Biológico. ETN + SSZ*.

Tabla 27. Recomendaciones para el uso de los Anti-TNFα. ANA: Anticuerpos antinucleares; A-DNA: Anticuerpos anti DNA
*En un ensayo clínico con pacientes adultos en tratamiento con una dosis establecida de SSZ, a la cual se le añadió ETN, los pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos, en comparación con los pacientes tratados con ETN o SSZ solos. Sin embargo, el significado clínico de esta interacción es desconocido.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ABATACEPT Y RITUXIMAB				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
ABT: Reacciones infusionales infrecuentes; riesgo ligero de infecciones en EPOC; Aumento discreto de cáncer de pulmón RTX: Reacciones infusionales frecuentes; Riesgo ligero de infecciones; Posibilidad de reactivación fatal de hepatitis B.	**ABT:** infecciones crónicas o activas; vacunación con gérmenes vivos. **RTX:** infecciones crónicas o activas; vacunación con gérmenes vivos; insuficiencia cardiaca grave (grado IV).	**ABT: Monitoreo de base (referencia)**: Hemograma, bioquímica general, pruebas de función hepática**.** **Monitoreo en curso:** Seguir monitorización habitual en pacientes con AR. **RTX: Monitoreo de base (referencia):** Pruebas de función hepática; Determinar niveles de inmunoglobulinas. **Monitoreo en curso:** Seguir monitorización habitual en pacientes con AR.	**Embarazo:** **RTX:** Categoría C. **ABT:** Categoría C. **Lactancia:** **RTX:** seguridad desconocida. **ABT:** seguridad desconocida.	FAME Biológico + FAME Biológico.

Tabla 28. Recomendaciones para el uso de ABT y RTX

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANAKINRA Y TOCILIZUMAB				
Principales efectos adversos	**Contraindicaciones**	**Monitoreo**	**Embarazo y lactancia**	**Interacciones**
TCZ: Dolor de cabeza, aumento de las transaminasas, mareo, riesgo de infecciones oportunistas. ANK: Reacción en el sitio de inyección; riesgo de infecciones que aumenta si se asocia a ETN.	**TCZ:** infecciones crónicas ó activas; no usar asociado a anti-TNFα; vacunación con virus vivos. Contraindicado en tumores. **ANK:** infecciones crónicas ó activas; No usar asociado a anti-TNFα; vacunación con virus vivos. Contraindicado en tumores.	**TCZ: Monitoreo de base (referencia):** PPD, AST/ALT, inicialmente cada 4-8 semanas y posteriormente cada 6 meses. Hemograma. **Monitoreo en curso:** Seguir monitorización habitual en pacientes con AR. **ANK: Monitoreo de base (referencia):** Hemograma **Monitoreo en curso:** Hemograma mensual durante 3 meses, posteriormente cada 4 meses durante un año.	**Embarazo:** **TCZ:** categoría C. **ANK:** categoría B. **Lactancia:** **TCZ:** No se recomienda debido a que los datos son insuficientes. **ANK:** No se recomienda debido a que los datos son insuficientes.	FAME Biológico + FAME Biológico.

Tabla 29. Recomendaciones para el uso de ANK y TCZ.

ARTRITIS REUMATOIDE EN SITUACIONES ESPECIALES

"La salud es un bien que consiste en proporción y en armonía de cosas diferentes y es como una música concertada que hacen entre sí los humores del cuerpo".

Fray Luís de León.

Artritis Reumatoide en situaciones especiales

4. ARTRITIS REUMATOIDE EN SITUACIONES ESPECIALES

4.1 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

La Artritis IdiopáticaJuvenil (AIJ) es una enfermedad crónica de la infancia, se define como una artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años de edad y que persiste en una o más articulaciones por lo menos durante 6 semanas (con el fin de descartar algunas artritis transitorias que se producen después de ciertas infecciones virales). Se caracteriza por inflamación articular persistente, que se acompaña de signos y síntomas como dolor, inflamación y limitación en la movilidad de la articulación.

La AIJ se denomina "idiopática" porque la causa de la enfermedad es desconocida y es "juvenil" debido a que inicia a una edad ≤ 16 años. La AIJ es una enfermedad rara que afecta aproximadamente a 80-90 niños por cada 100.000, (tiene una prevalencia de 8 a 150/100000). Sin embargo, se piensa que así como en las demás enfermedades autoinmunes como en la AR en el adulto, la AIJ es resultado de una respuesta anormal del sistema inmunológico, en la cual este pierde la capacidad de diferenciar "lo propio" de "lo ajeno", atacando en este caso las articulaciones.

Al igual que en la AR del adulto, esta patología afecta 3 veces más a las mujeres que a los hombres[208,209].

Muchas de estas condiciones fueron antes conocidas formalmente como Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) o Artritis Crónica Juvenil (ACJ), sin embargo, debido a su condición de causa desconocida, la denominación adecuada y aprobada es la de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)[203,210].

CONCEPTOS CLAVES: La AIJ es el desorden reumático más común de la niñez, que puede estar asociada con discapacidad severa y complicaciones potencialmente mortales, particularmente en pacientes que desarrollan poliartritis y que no responden al tratamiento de manera adecuada, la principal edad de inicio de la AIJ es de 1-3 años de edad.

4.1.1 CATEGORIAS DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Este trastorno ha sido recientemente categorizado por la liga internacional de asociaciones para reumatología (International League of Associations for Rheumatology -ILAR-) en 7 subtipos (Tabla 30), que se diferencian entre sí por el número de articulaciones afectadas y la presencia de enfermedad sistémica[204]:

1) Artritis sistémica.
2) Oligoartritis.
3) Poliartritis con FR positivo.
4) Poliartritis con FR negativo.
5) Artritis psoriática.
6) Entesitis.
7) Artritis indiferenciada.

CATEGORIAS	CARACTERÍSTICAS		DISTRIBUCIÓN
Artritis sistémica o enfermedad de Still	Artritis en 1 o más articulaciones; fiebre; rash eritematoso, dolor muscular, serositis; hepatomegalia y/o esplenomegalia.		(4-17)%
Oligoartritis	Artritis en más de 5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad:	**- O. persistente:** En más de 5 articulaciones en todo el curso de la enfermedad. **- O. extendida:** En más de 4 articulaciones después de los primeros 6 meses de la enfermedad.	(27-56)%
Poliartritis (FR+)	Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. 2 o más exámenes de FR positivo en por lo menos 3 meses durante los primeros 6 meses de la enfermedad.		(2-7)%
Poliartritis (FR-)	Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, un examen para FR es negativo.		(11-28)%
Artritis psoriática	Artritis asociada a psoriasis y 2 o más de las siguientes manifestaciones:	- Dactilitis. - Onicolisis. - Psoriasis en un pariente de primer grado.	(2-11)%
Entesitis	Artritis y entesitis o artritis o entesitis con 2 o más de los siguientes aspectos:	- Historia de dolor articular sacroileaco y/o dolor lumbosacro inflamatorio. - Presencia de antígeno HLA-B27. - Aparición de artritis en hombre ≥7 años. - Uveítis anterior aguda. - Historia de espondilitis anquilosante, artritis y entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Reiter´s.	(3-11)%
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios de las categorías o en 2 o más de las categorías mencionadas arriba.		(11-21)%

Tabla 30. Categorías de la AIJ

4.1.2 IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD:

En general la AIJ incluye todas la formas artritis persistente de causa desconocida que ocurren en la infancia. Debido a esto, dentro de la AIJ se incluyen varios tipos diferentes de artritis. La AIJ es diagnosticada clínicamente y se basa en la detección de artritis persistente (generalmente por exclusión de otros trastornos pediátricos) con la ayuda de la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias[203]. Otras enfermedades pediátricas comparten signos y síntomas similares a los de la AIJ, entre los cuales se encuentran infecciones, tumores, enfermedades hematológicas, enfermedades del tejido conectivo y enfermedad intestinal inflamatoria. Por otro lado, en la definición de AIJ son característicos: las anormalidades de las articulaciones, tales como inflamación, dolor y disminución de la movilidad[204].

Anormalidades en las pruebas de laboratorio:

Las anormalidades en las pruebas de laboratorio incluyen: leucocitosis; anemia (normocítica, hipocrómica), aumento en el VSG y la PCR, trombocitosis e hipergamaglobulinemia, el FR puede ser positivo o negativo. Los ANAS son positivos en el 45% de los niños con AIJ. Además de estas alteraciones, inmunológicamente también se presentan otras anormalidades como son el aumento de los niveles séricos de varias citoquinas que incluyen el TNFα, IL-1, IL-2, IL-6.

Evaluación de la actividad de la AIJ:

Las medidas utilizadas para evaluar la actividad de la enfermedad y por tanto la efectividad de la terapia farmacológica, se basan en los criterios pediátricos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), los cuales han sido previamente desarrollados y validados. Estos criterios incluyen el ACR pediátrico 30, el cual se basa en las variables mostradas en la tabla 31.

Variables utilizadas para evaluar la actividad de la artritis idiopática juvenil
• Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico (EVA de 0 a 10 cm). • Evaluación global de la actividad realizada por el paciente (EVA de 0 a 10 cm). • Capacidad funcional. • Número de articulaciones con artritis activa. • Número de articulaciones con rango limitado en el movimiento. • VSG.

Tabla 31 Variables utilizadas para evaluar la efectividad del tratamiento y los criterios pediátricos ACR 30, 50 y 70.

La mejoría se define como 30% de mejoría clínica y en 3 de los s 6 criterios anteriores, sin que no mas de una de las variables restantes empeore en más del 30%; además están los criterios ACR pediátrico 50 y 70% los cuales definen una mejoría del 50% y del 70% respectivamente y utilizan las mismas variables de la tabla 30[203].

El pronóstico para muchos pacientes con AIJ, puede ser excelente dependiendo del subtipo de artritis, generalmente, la oligoartritis y la poliartritis tienen un mejor pronóstico, mientras que la artritis sistémica está relacionada con un peor pronóstico, debido al potencial de ocurrencia de artritis crónica destructiva. Aproximadamente el 50% de los niños diagnosticados con AIJ alcanzan la remisión de la enfermedad antes de la adultez, sin embargo, otros niños permanecen con manifestaciones clínicas por muchos más años. Entre los factores que sugieren un mal pronóstico se encuentran:

- Síntomas severos o temprana edad de diagnóstico.
- Afección simétrica.
- Poliartritis.
- FR positivo.
- Afección temprana de muñeca o cadera y enfermedad activa persistente.

CONCEPTOS CLAVES: La muerte debido a la AIJ es < 1%, y ocurre con mayor frecuencia en la artritis sistémica, como resultado generalmente de infecciones.

4.1.3 COMPLICACIONES EXTRAARTICULARES

Al igual que en la AR del adulto, en la AIJ también hay una serie de complicaciones extraarticulares que pueden afectar significativamente a los niños con esta enfermedad.

Síndrome de activación macrofágica (SAM): el SAM es la complicación más seria que afecta a los pacientes con AIJ, ocurre principalmente en la artritis sistémica y puede ser fatal (mortalidad reportada 8-22%). El SAM es un síndrome hemato- fagocítico secundario que resulta de una desregulación de los linfocitos T, con un significante incremento en la producción de citoquinas. Entre algunos de los factores desencadenantes del síndrome se encuentran agentes infecciosos y medicamentos entre ellos los AINEs, el MTX y el ETN. El SAM puede ser difícil de reconocer ya que algunos de los síntomas y signos pueden ser atribuidos a la AIJ

sistémica como tal, entre estos se destacan cambios en la VSG y la repentina disminución del conteo de los leucocitos y las plaquetas.

Uveítis crónica: es una de las manifestaciones extraarticulares más temidas de la AIJ, ocurre solamente en la oligoartritis (prevalencia del 21%) y en la poliartritis (prevalencia del 10%) generalmente ambos ojos pueden ser afectados y puede haber pérdida de la visión, debido a esto, en estos subtipos de AIJ la revisión oftalmológica frecuente es de vital importancia.

Retraso en el crecimiento: La causa es multifactorial e incluye los efectos de la enfermedad crónica, la supresión del crecimiento mientras la enfermedad esta activa y el uso de glucocorticoides sistémicos. El retraso localizado del crecimiento también puede ocurrir, tal como la aparición de "micrognathia" (mandíbula pequeña) resultado de la destrucción de un centro de crecimiento.

Disminución de la densidad mineral ósea (DMO): La mayoría con AIJ presentan baja DMO, las causas de esto pueden incluir la disminución de la ingesta de calcio y de vitamina D, disminución de la actividad física y/o incremento en la actividad de los osteoclastos, Sin embargo, aun no está claro si la baja DMO es el resultado del incremento de la resorción ósea o de la disminución de la formación ósea o de ambas.

CONCEPTOS CLAVES: El síndrome de activación macrofágica es la complicación extraarticular más seria en los pacientes con AIJ; otras manifestaciones extraarticulares incluyen uveítis, retraso en el crecimiento y disminución de la densidad mineral ósea.

4.1.4 TRATAMIENTO DE LA AIJ

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO: generalmente los objetivos del tratamiento de la AIJ incluyen:

- Conservación de la función física, movilidad y la amplitud del movimiento.
- Alcanzar crecimiento y desarrollo normal de la infancia.
- Disminuir la inflamación, el dolor y el daño articular.
- Preservar el uso funcional de la articulación.
- Inactividad y remisión clínica de la enfermedad[211].

La inactividad de la enfermedad está definida como ausencia de artritis activa, fiebre, rash, serositis, esplenomegalia o linfoadenopatia generalizada, uveítis, reactantes de fase aguda normales y EVA por el médico con resultado negativo para la actividad de la enfermedad.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO: Al igual que para la AR en el adulto, el tratamiento no farmacológico es de gran importancia en el plan de tratamiento para los menores con AIJ, algunas de las terapias no farmacológicas incluyen:

- Terapia física y ocupacional a fin de mantener y preservar la función física y la amplitud del movimiento.
- Actividad física y ejercicio.
- Reposo.
- Grupos de apoyo psicosocial y psicológica.
- Cirugía.
- Sinovectomía.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs):

Son de primera línea en el tratamiento de la AIJ para el control del dolor y de la inflamación, sin embargo al igual que en la AR no detienen la progresión radiológica. La FDA ha aprobado 3 AINEs para el tratamiento en la AIJ que son el naproxeno, el ibuprofeno y la tolmetina, sin embargo otros medicamentos como ketoprofeno, diclofenaco, sulindac, y piroxicam también son usados.

Ningún AINE ha mostrado ser clínicamente más efectivo que otros, debido a esto, la falta de respuesta a uno de estos medicamentos no implica la falta de respuesta a otro. Una vez comenzada la terapia con AINEs esta debe mantenerse por lo menos 4-8 semanas antes de estimar una falta de respuesta.

METOTREXATO:

Al igual que en la AR del adulto, el MTX es el FAME sintético de elección en el tratamiento de la AIJ, al modificar la actividad de la enfermedad lo que no se logra con los antiinflamatorios. Inicialmente el MTX fue considerado de segunda línea para el tratamiento de la AIJ, cuando el tratamiento con los AINEs y glucocorticoides intraarticulares era insuficiente, sin embargo, el tiempo adecuado para comenzar la terapia con MTX aun no está definido.

El MTX es El MTX parece ser más efectivo para el tratamiento de la artritis sistémica y la poliartritis, sin embargo los pacientes con oligoartritis también pueden beneficiarse si la respuesta a los AINEs o a los glucocorticoides no ha sido adecuada.

Como se ha dicho antes, a diferencia de los AINEs el MTX en un FAME y por lo tanto tiene la capacidad de disminuir la progresión de la enfermedad.

Dosis: El MTX se inicia a dosis de 10 mg/m2 por vía oral una vez a la semana. Si a la semana 6-12 de tratamiento no hay respuesta satisfactoria, se puede aumentar la dosis a 15-20 mg/m2 por vía oral o subcutánea. Aunque es controversial algunos autores respaldan un aumento de dosis hasta 25 mg/m2 subcutánea si es necesario.

Las pruebas hematológicas en pacientes sin enfermedades asociadas, en tratamiento con< 17.5 mg/m2 MTX y que reciben diariamente acido fólico, deben realizarse cada 3 meses. En pacientes recibiendo dosis >17.5 mg/m2 y otros medicamentos hepatotóxicos, o la presencia de otras enfermedades se recomienda realizar las pruebas hematológicas mensualmente.

CONCEPTOS CLAVES: El MTX es considerado, importante como segunda línea en el tratamiento de la AIJ, sin embargo debe ser considerado para uso temprano en pacientes con AIJ sin respuesta a los medicamentos de primera línea.

GLUCOCORTICOIDES:

Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios muy efectivos, que además tienen la capacidad de minimizar o prevenir las deformidades asociadas a la AIJ, estos medicamentos pueden administrarse por diferentes vías y para diferentes indicaciones. Aunque los glucocorticoides intraarticulares pueden ser usados en todas las formas de AIJ para tratar la sinovitis, han sido más estudiados en oligoartritis. Los glucocorticoides son usualmente utilizados cuando con los AINEs no se logra un adecuado control de la enfermedad. Los glucocorticoides también pueden ser administrados por vía sistémica, oral o intravenosa principalmente en estados de exacerbación de la enfermedad, dado que los cursos de tratamiento son cortos.

AGENTES BIOLÓGICOS:

Los agentes biológicos tales como ETN, IFX, ADA y ABT que antagonizan la acción de diferentes citoquinas involucradas en la fisiopatología de la AIJ son utilizados en el tratamiento de esta enfermedad. En la actualidad el ETN es el único medicamento biológico aprobado en niños con

AIJ especialmente con artritis poliarticular a dosis de 0.4 mg/kg SC 2 veces por semana, donde en diferentes estudios ha mostrado la eficacia y la seguridad en este tipo de pacientes. El IFX es una gente biológico muy efectivo para el tratamiento de la AR en adultos, sin embargo, un estudio placebo- controlado de IFX + MTX en niños de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular sin respuesta a MTX, los resultados, mostraron efectos benéficos del IFX para el tratamiento de la AIJ. No obstante, se hacen necesarios más estudios que permitan establecer la dosis óptima, la eficacia y la seguridad de este medicamento.

Datos preliminares de un estudio controlado de ADA en niños con AIJ poliarticular, han demostrado que este medicamento puede ser efectivo en este subtipo de AIJ debido a que en los resultados se observo que el 59% de los pequeños alcanzaron el ACR pediátrico 50, comparado con 35% de los niños recibiendo placebo, del mismo modo, el ABT también está siendo evaluado en cuanto a eficacia y seguridad para el tratamiento de la AIJ.

CONCEPTOS CLAVES: Los resultados de estudios pequeños y de curso más amplio sugieren que aparte del ETN, los demás agentes biológicos también pueden ser aprobados para uso en niños en un futuro cercano, teniendo en cuenta que los agentes biológicos han demostrando recientemente un mayor beneficio en pequeños con AIJ más severa que no han presentado buena respuesta a otros medicamentos como el MTX.

OTROS AGENTES:

Agentes como la HCQ y la CLQ, no han demostrado eficacia en el tratamiento de la AIJ, la SSZ tiene propiedades antiinflamatoria benéficas para el tratamiento de la AIJ y fue aprobada por la FDA para uso en niños >6 años con poliartritis, las recomendaciones para el monitoreo de los efectos adversos incluyen pruebas de función hepática y hematológica al primer mes y posteriormente cada tres meses. Es recomendable que la SSZ se inicie antes que el MTX en pacientes con entesitis relacionada con la artritis.

Muchos otros agentes han sido evaluados en un número pequeño de niños con AIJ, sin embargo han demostrado una limitada evidencia en cuanto a la eficacia, uno de estos medicamentos es la LFN, solamente ha sido publicado un pequeño ensayo controlado con este medicamento para AIJ, en este se comparó MTX y LFN, los resultados mostraron que la efectividad y la seguridad de estos medicamentos fueron similares.

4.2 AR EN EL EMBARAZO

La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan en mayor proporción a las mujeres, y en su mayoría en edades que abarcan la etapa fértil, debido a esto, la coexistencia de estas dos situaciones no es infrecuente.

El embarazo es una situación fisiológica que se caracteriza por diversos cambios inmuno-endocrinos, con el fin de que el sistema inmunológico de la madre reconozca y asimile los antígenos paternos y fetales, algunas enfermedades autoinmunes no afectan el embarazo, o lo afectan levemente, mientras que otras pueden aumentar los riesgos de enfermedades fetales o maternas e incluso causar la pérdida del embarazo[206]. En la mayoría de los casos de AR, el efecto del embarazo es benéfico, sobre el curso clínico de la enfermedad, en los estudios realizados se ha observado que en la mayoría de las pacientes la mejoría se presentó en el primer trimestre del embarazo, sin embargo la mayoría de las pacientes que mejoraron durante el embarazo, presentaron una recaída en un periodo entre la sexta semana y los 6 meses posparto, no obstante, a pesar de que el embarazo tiene un efecto protector contra el desarrollo de AR, hay algunos casos en los que la AR empeoró durante el embarazo y otros en los que se desarrolló la enfermedad. No hay evidencia disponible de que las mujeres con AR presenten incremento en el riesgo de presentar preeclampsia, abortos espontáneos o partos pretérmino, sin embargo, la relación no se ha investigado de manera exhaustiva. Aunque no está esclarecido el mecanismo, los estudios sugieren que los anticonceptivos orales pueden proteger contra la AR[8].

> CONCEPTOS CLAVES: El efecto del embarazo ha mostrado en la mayoría de los casos, ser benéfico en el curso clínico de la AR; sin embargo, en el posparto se puede presentar una recaída. Debido a esto, se requiere de un manejo multidisciplinario que garantice la seguridad del bebe y de su madre.

Las mujeres que padecen una enfermedad autoinmune necesitan del cuidado clínico de un especialista, por lo que el enfoque de manejo mientras el curso del embarazo, debe ser multidisciplinario, debido a esto, la instauración de unidades clínicas interdisciplinarias, formadas por expertos en enfermedades autoinmunes sistémicas, obstetras experimentados en el manejo de embarazos de alto riesgo, pediatras especializados en perinatología, entre otros, ha sido de fundamental importancia en la mejoría del pronóstico de estas pacientes[206].

El mecanismo exacto de la mejoría de la AR durante el curso del embarazo aún no se conoce, sin embargo los posibles mecanismos parecen ser de carácter multifactorial[213].

En general, es necesario que la mujer con AR antes de quedar en embarazo, procurare tener su enfermedad bajo el máximo control posible, con visitas frecuentes al reumatólogo, al obstetra y a otros miembros del equipo de salud[206]. Aunque al parecer la AR no produce especiales efectos nocivos en el embarazo y/o la salud del feto, los diversos tratamientos farmacológicos a los que están expuestas las pacientes, pueden generar diferentes riesgos[214].

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs):

En estudios en animales con dosis mayores de las farmacológicas, los resultados han mostrado efectos teratogénicos en las primeras semanas del embarazo, tanto en animales como en humanos, se ha observado cierre precoz del ductus arterioso en el último trimestre. Los AINEs no son recomendables en fechas cercanas al parto, debido a su efecto antiagregante e inhibidor de la musculatura uterina, todos los AINEs pasan en mayor o en menor medida a la leche materna. En general, deben evitarse en el primer y último trimestre y durante la lactancia.

En caso tal de que sean necesarios, deben usarse AINEs de vida media corta como el ibuprofeno y el ketoprofeno, durante la lactancia la toma del medicamento debe coincidir con la alimentación del lactante, para evitar concentraciones elevadas en la leche.

GLUCOCORTICOIDES:

A dosis medias, no se han descrito efectos adversos graves de estos medicamentos; sin embargo, pueden presentarse efectos como los de potenciación de intolerancia a la glucosa, retención de líquidos e hipertensión, por lo tanto deben administrarse en situaciones controladas.

Si es necesario el uso de corticoides, se usara la prednisona o la metilprednisolona, debido a que ninguno de los dos fármacos atraviesa la placenta.

FARMACOS ANTIRREUMATICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD:

Si se trata de una AR agresiva, es preferible no suspender el FAME, a no ser de que se haya demostrado efectos sobre el embrión, sobre el feto, o sobre el lactante, en este caso lo recomendado es utilizar la dosis mínima efectiva**.** La decisión de retirar un tratamiento de fondo durante el embarazo debe ser individualizada, ya que la retirada total de un medicamento podría provocar una recurrencia de la AR en el embarazo y por lo tanto un peor pronóstico[8].

CONCEPTOS CLAVES: Se recomienda evaluar la farmacoterapia de la paciente y establecer el riesgo-beneficio de los mismos, teniendo en cuenta que medicamentos como la LFN y el MTX están contraindicados en el embarazo y la lactancia, y los FAMEs biológicos no tienen los estudios necesarios que establezcan su seguridad en el embarazo.

4.3 AR EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA:

Durante la etapa de la vejez, se presenta alteración de varios de los órganos, principalmente aquellos encargados del metabolismo y de la excreción. En los ancianos y en especial aquellos que padecen AR hay una disminución en la producción de creatinina, debido a la disminución de la masa muscular, por lo tanto un individuo anciano puede tener valor normal de creatinina, así exista una alteración de su aclaramiento; por lo tanto, lo más importante en este grupo de pacientes es realizar ajuste de dosis en aquellos medicamentos con excreción renal, de la manera similar a la que se usa en pacientes con insuficiencia renal, es decir, disminuyendo la dosis o alargando el intervalo de dosificación, ya que en los ancianos, el aclaramiento renal se encuentra disminuido entre un 35-50%, incluso en ausencia de enfermedad renal.

Por otro lado los pacientes de edad avanzada también pueden presentar una alteración de la función hepática, lo que puede causar la disminución del metabolismo de los compuestos que se metabolizan en el hígado.

Es necesario que en este grupo de pacientes se haga una frecuente monitorización de la aparición de efectos adversos y la interacción entre los medicamentos prescritos, ya que las reacciones adversas a medicamentos han sido consideradas tradicionalmente más frecuentes en individuos ancianos , lo que implica un aumento de la probabilidad de presentar además interacciones medicamentosas[8].

CONCEPTOS CLAVES: La utilización de múltiple fármacos en pacientes de edad avanzada suele acompañarse de una falta de adherencia estimada en un 10%, en general los FAMEs y los inmunosupresores presentan un perfil de eficacia y seguridad similar tanto en jóvenes como en ancianos, sin embargo por lo anteriormente mencionado en los pacientes de edad avanzada se debe monitorizar de una forma más estrecha la toxicidad.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON AR

"El arte es largo, la vida breve, la ocasión fugitiva, la experiencia falaz, el juicio dificultoso. No basta que el médico haga por su parte cuanto debe hacer, si por otro lado no concurren al mismo objeto, los asistentes y demás circunstancias exteriores."

Hipócrates.

Adherencia al tratamiento en pacientes con AR

5. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON AR

La adherencia al tratamiento farmacológico, se refiere a si el paciente toma los medicamentos prescritos, de acuerdo a las instrucciones dadas por el médico especialista o farmacéutico. Una baja adherencia a la farmacoterapia, contribuye a malos resultados clínicos, resultando en un aumento del dolor articular y deterioro funcional, y aumentando los cuidados en salud y sus costos.

Se ha encontrado que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico ocurre principalmente en un gran número de pacientes que padecen enfermedades crónicas, sin embargo, mientras la magnitud y los determinantes de adherencia han sido bien examinados en pacientes con una variedad de condiciones como enfermedad cardiovascular e hipertensión, esta no ha sido grandemente evaluada en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas e inflamatorias. Algunas revisiones bibliográficas, han evaluado la adherencia de los pacientes, por medio de diferentes parámetros entre los cuales se encuentran: entrevista con el paciente, dispensación en farmacia, contenedores de los medicamentos utilizando dispositivos electrónicos, exámenes de laboratorio para cuantificar metabolitos y evaluación médica; sin embargo, pese a los pocos estudios que existen, es claro, que la no adherencia al tratamiento farmacológico es un problema sustancial.

CONCEPTOS CLAVES: Se estima que por lo menos el 50% de los adultos con terapia farmacológica prescrita, tienen problemas con la adherencia a esta, después de los 6 meses de tratamiento.

Basados en los estudios evaluados, es difícil dar conclusiones acerca de la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas, ya que estos estudios varían en términos de diseño del estudio, población de estudio y definiciones de adherencia, además los parámetros para evaluar la adherencia no dan certeza de un cumplimiento total de esta. Por ejemplo, abrir el contenedor de los medicamentos, no garantiza que estos hayan sido ingeridos; las medidas de laboratorio dependen de la absorción, metabolismo y excreción de cada paciente; asistir a la farmacia a reclamar el medicamento no garantiza que este haya sido ingerido, ya que los pacientes pueden compartir los medicamentos, perder tabletas etc.

La mayoría de los pacientes con enfermedades reumáticas tienen prescritos múltiples medicamentos y el tratamiento es complejo, teniendo en cuenta esto, hay reportes que señalan que el aumento en el número de medicamentos, en la duración de la terapia y en la complejidad de esta, se relaciona con una disminución de la adherencia. El riesgo de efectos adversos de los medicamentos, es un problema común en pacientes con condiciones reumáticas crónicas, lo cual influye directamente en la adherencia.

Durante las visitas del paciente al especialista o farmacéutico, es importante evaluar continuamente el cumplimiento de la farmacoterapia, teniendo en cuenta que medidas no farmacológicas como la educación a paciente pueden aumentar la adherencia de los pacientes, y de esta forma, asegurar el éxito del programa terapéutico. Lo ideal es que el paciente sea evaluado por un grupo interdisciplinario que atienda en forma integral y dinámica los aspectos antes mencionados. En adición, es necesario hacer más investigaciones acerca de cómo evaluar, predecir y mejorar la adherencia, y estandarizar sus definiciones[218].

En un estudio de atención farmacéutica en pacientes en tratamiento con Anti-TNFα, se encontraron buenos porcentajes de adherencia a la terapia biológica (92.3%), siendo el motivo principal para dejar de aplicarse el medicamento, el encontrarse de viaje (5.7%) y solo se detecto un caso de olvido (2%), debido a esto la importancia de educar al paciente sobre la adherencia puede mejorar la farmacoterapia y evitar al mismo tiempo la perdida de dosis por motivos como encontrarse de viaje o la incomodidad de transportar el medicamento[219].

CONCEPTOS CLAVES: La aplicación controlada y supervisada en un centro de salud (centros de aplicación) aumenta la contribuye a la adherencia terapéutica, especialmente de la terapia biológica.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

"El ser humano aprende en la medida en que participa en el descubrimiento y en la investigación. Debe tener libertad para opinar, para equivocarse. Para rectificarse, para ensayar métodos y camino para explorar" .

Ernesto Sabato.

Calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide

6. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad que también afecta el estado psicológico de las personas que la padecen, especialmente su vida social, además, debido a su incapacidad, la AR lleva a la pérdida de un gran número de funciones de la vida cotidiana, afectando en mayor o en menor grado el cuidado personal, el trabajo y otras actividades diarias[220]; por tal motivo, los pacientes experimentan emociones negativas y depresión, lo cual puede empeorar su condición clínica; además, todas estas condiciones físicas, mentales y económicas de la AR terminan afectando la calidad de vida del individuo[221]. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con AR tienen una peor calidad de vida que la población general y que pacientes con enfermedades consideradas más graves tales como el LES, la colitis ulcerativa y el infarto agudo del miocardio [214].

La medición de la calidad de vida supone un concepto multidimensional, que incluye la salud física de los pacientes, sus relaciones sociales, su estado psicológico y su nivel de independencia y es importante porque permite evaluar el impacto de la enfermedad y el tratamiento en los pacientes.

Una de las maneras más practicas para medir la calidad de vida, se basa en el uso de cuestionarios, con el fin de cuantificar de manera efectiva los problemas de salud; algunos de los cuestionarios más utilizados para medir la calidad de vida en pacientes con AR son el AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales), el cuestionario Rheumatoid Artritis Quality of life (RAQoL) y el Rapid Assessment of Disease Activity of Rheumatology (RADAR), sin embargo, el Quality of life in Rheumatoid Arthritis (QOL- RA Scale) es el único cuestionario especifico de AR adaptado simultáneamente al inglés y al castellano, teniendo en cuenta además, que es de fácil comprensión para los pacientes y permite evaluar el impacto de la enfermedad y el tratamiento en los pacientes [215].

El QOL- RA se compone de 8 ITEMS dentro de una escala tipo likert con 10 posibilidades de respuesta, donde 1 es “muy mala calidad de vida” y 10 es “excelente calidad de vida”, esta escala tiene en cuenta aspecto negativos y positivos asociados a la vida del paciente con AR, que vienen modificados por el estado funcional y el deterioro generado por la enfermedad.

Los ITEMS del 1 al 8 miden respectivamente: capacidad física, apoyo, dolor, tensión, salud, artritis, interacción y humor (Tabla 32).

1	Si Ud. considera sólo sus habilidades físicas, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
2	Si Ud. sólo considera la ayuda que le han dado su familia y sus amistades, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
3	Si Ud. sólo considera su dolor artrítico, diría que su **Calidad de Vida** es: Muy mala											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
4	Si Ud. sólo considera su nivel de tensión nerviosa, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
5	Si Ud. sólo considera su salud, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
6	Si Ud. sólo considera su artritis, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
7	Si Ud. sólo considera su nivel de interacción entre Ud. y su familia y amigo(a)s, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente
8	Si Ud. sólo considera lo que Ud. dijo acerca de su estado de ánimo, diría que su **Calidad de Vida** es:											
	Muy Mala	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Excelente

Tabla 32: Quality of Life-Rheumatoid Arthritis Scale (QOL-RA Scale); Versión Española

Un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico, evaluó la calidad de vida en 82 pacientes con AR, utilizando la escala QOL-RA, los resultados mostraron que la calidad de vida en los pacientes con AR es baja determinada principalmente por el dolor y los síntomas depresivos, sin embargo los pacientes incluidos en el estudio tienen la percepción de que los medicamentos Anti-TNFα han mejorado su calidad de vida, con esto, se pone de manifiesto la efectividad de estos tratamientos en la percepción de la calidad de vida de los pacientes[215].

Por otro lado, la AR está asociada a trastornos psicológicos, debido al estrés continuo al que están sometidos los pacientes. Los síntomas de base en los pacientes con AR, pueden enmascarar episodios depresivos mayores, que están presentes hasta en el 17% de los casos, la causa de esto no se ha establecido y los estudios realizados son contradictorios; sin embargo, se ha atribuido a la asociación entre dolor y depresión.

La AR puede afectar de manera negativa la estructura y el funcionamiento de la familia, ya que este es el medio ideal donde se cimenta el desarrollo emocional del individuo, la identidad propia y el sentido de pertenencia a la sociedad y por lo tanto, cualquier suceso positivo o negativo que afecte a uno de los integrantes, afecta por ende a todos los demás.

CONCEPTOS CLAVES: El diagnóstico de AR, en un integrante de la familia puede afectar de manera negativa la estructura y el funcionamiento de la misma, ya que la convivencia con el integrante que padece AR, implica estar sometido a altas cargas de estrés debido crisis de dolor severo, discapacidad, progresión incierta de la enfermedad y continuos cuidados médicos a los que están sometidos los pacientes con la enfermedad, y esto conlleva a que el paciente no solo requiera cariño y afecto, si no también ayuda física para desarrollar sus actividades diarias, debido a esto se ha establecido que los pacientes con una buena red de apoyo familiar y social, tienen una mejor adaptación a su enfermedad y por ende una mejor calidad de vida.

El efecto en la relación de pareja varía de acuerdo al estudio que se revise, sin embargo hay consistencia en el concepto de que las parejas de los pacientes con AR deben renunciar parcialmente a su bienestar, pasando por episodios de depresión y ansiedad en una proporción mayor que la población general.

En un estudio transversal y descriptivo que evaluó la prevalencia de depresión y las características de las relaciones familiares en pacientes con AR , se observó una alta tasa de depresión (58%) y una baja satisfacción con el entorno laboral y con la situación del país (40 y 7% respectivamente), la relación con el núcleo familiar fue buena en la mayoría de los casos, teniendo en cuenta que quienes más colaboran con el paciente son los hijos (63%) y la pareja (53%), quienes con una actitud de escucha, logran que el paciente se sienta apoyado. En conclusión, en los pacientes con AR es frecuente la depresión, a pesar del buen entorno familiar, el cual actúa ejerciendo un efecto amortiguador en el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida[222].

Muy pocos estudios longitudinales han demostrado que los cambios en el nivel del dolor estén acompañados por cambios en el nivel de depresión (Nivel de evidencia IIIb). En lo relacionado con la evolución del sufrimiento emocional en la AR de inicio reciente, un estudio sueco mostró (después de un seguimiento de 5 años) que conforme pasa el tiempo hay una tendencia a la disminución del sufrimiento (Nivel de evidencia IIIb, grado de recomendación C)[11].

Un estudio aleatorizado en 54 pacientes, demostró el beneficio del tratamiento farmacológico para la depresión mayor en pacientes con AR; el adicionar un tratamiento conductual, no aumenta de manera significativa el beneficio. (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)[11].

MEDIDAS DE PROTECCIÓN ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

"Locura: seguir haciendo lo mismo y esperar resultados diferentes"

Albert Einsten.

7. MEDIDAS DE PROTECCIÓN ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

La inflamación crónica que se presenta en la AR predispone a las articulaciones a una debilidad e inestabilidad que les impide soportar las tensiones a las que son sometidas a diario; debido a esto, las actividades diarias, que en su mayoría son simples, resultan ser perjudiciales si no se realizan de manera adecuada[223], aumentan el dolor de la articulación e incluso generan daño estructural de las articulaciones previamente afectadas.

Por tal motivo es importante que los pacientes con AR pongan en práctica algunas pautas con el fin de preservar sus articulaciones al máximo mientras se realizan las actividades diarias sin someter las articulaciones a sobresfuerzos (menor tensión y esfuerzo posible). Para esto están disponibles algunas pautas de cuidado articular que permiten disminuir o evitar el dolor y prevenir el daño articular.

Las pautas encaminadas a evitar la sobrecarga en las articulaciones incluyen técnicas de protección articular y uso de dispositivos de ayuda[224].

PAUTAS DE PROTECCIÓN ARTICULAR:

- Mover las articulaciones hasta su mayor grado de movimiento al menos una vez al día, permite mantener la actividad de las articulaciones y disminuir o evitar la rigidez. Es importante tener en cuenta que el movimiento deber ser suave y lento sin que este vaya a generar dolor, ya que los movimientos bruscos y exagerados pueden generar daño a la articulación.

- El dolor que dura más de una hora después de la realización de un ejercicio indica que la actividad fue excesiva, debido a esto es importante modificar la actividad o disminuir su frecuencia, ya que las articulaciones inflamadas o adoloridas pueden lesionarse con mayor facilidad.

- Las manos están casi siempre afectadas en la AR debido a esto es importante evitar las posiciones que empujen los demás dedos hacia el dedo meñique, es importante que los dedos que empujen vayan en la dirección del pulgar, por lo tanto se recomienda evitar

sujetar los objetos haciendo pinza con el dedo pulgar. Es de gran utilidad y beneficio utilizar utensilios de mango grueso ya que estos son más fáciles de agarrar.

- Es importante mantener posturas ergonómicas, ya que las malas posturas causan una distribución inadecuada de los pesos, lo que puede conducir a lesión de los músculos y ligamentos. Debido a esto, es importante tener los objetos a alturas adecuadas y fáciles de alcanzar y utilizar sillas y mesas de trabajo adecuadas.

- Es recomendable utilizar las articulaciones más fuertes para la ejecución de algunas actividades, por ejemplo al momento de empujar una puerta no utilice las manos, utilice articulaciones más fuertes como el hombro, la cadera o permita que alguien le ayude.

- Cambiar la posición de las articulaciones con frecuencia ya que esto puede causar rigidez de las mismas.

- Equilibrar durante el día periodos de movilidad y descanso, de este modo se evita la sobrecarga de las articulaciones, por tal motivo es importante trabajar a un ritmo tranquilo y moderado, tomar intervalos periódicos de descanso y alternar las actividades ligeras y pesadas durante el día.

USO DE DISPOSITIVOS DE AYUDA: algunos dispositivos son utilizados para mantener y mejorar las capacidades funcionales de los pacientes con AR en las actividades de la vida diaria.

- **Para la alimentación:** utensilios de mango grueso y blando y de poco peso.

- **Para el aseo personal:** peines, cepillos de dientes y esponjas con mangos largos y ligeros, barras de sujeción para la ducha o bañera, suelos antideslizantes y asientos elevados para el inodoro.

- **Para vestirse**: calzadores, zapatos con cierres de velcro y utensilios para abotonarse y para subir o bajar la cremallera.

Otros dispositivos incluyen abridores de frascos y puertas; atriles para leer y mangos gruesos para los diversos objetos.

En cuanto a la protección de caderas y rodillas se debe evitar al máximo subir escalas, es mejor estar sentado que de pie, utilizar sillas altas, y al momento de levantarse en importante utilizar los brazos de estas, también se debe evitar arrodillarse y ponerse en cunclillas. En la medida de lo posible es mejor utilizar zapatos cómodos, de suela firme, y en el caso de las mujeres es importante evitar los tacones.

ANEXOS

“No somos lo que somos, sino lo que hacemos para cambiar lo que somos”.

Eduardo Galeano.

Anexos

Anexo 1: Healt Assesment Questionary HAQ-20

Por favor marque la respuesta que mejor describa sus habilidades usuales durante la semana pasada.				
Actualmente puede usted:	**Sin ninguna dificultad**	**Con alguna dificultad**	**Con mucha dificultad**	**No puedo hacerlo**
Vestirse y arreglarse				
Vestirse incluyendo amarrarse los zapatos y abotonarse (abrocharse)?				
Lavarse el cabello?				
Levantarse				
Levantarse de una silla que no tiene brazos?				
Acostarse y levantarse de la cama?				
Comer				
Cortar su comida con cuchillo y tenedor?				
Levantar hasta su boca una taza o vaso lleno?				
Abrir un cartón nuevo de leche?				
Caminar				
Caminar al aire libre en terreno plano?				
Subir cinco escalones (gradas)?				

Por favor marque cualquier ayuda o aparato que usted, usa regularmente para estas actividades:	
Bastón	
Aparato para caminar	
Muletas	
Silla de ruedas	
Aparatos o instrumentos para vestirse	
Utensilios para comer hechos especialmente para usted	
Silla hecha especialmente para usted	

Por favor marque las categorías para las cuales necesita regularmente ayuda de otra persona:	
Vestirse y arreglarse	
Levantarse	
Comer	
Caminar	

Actualmente puede usted:	Sin ninguna dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	No puedo hacerlo
Higiene				
Bañarse y secarse todo el cuerpo?				
Bañarse en la tina del baño (bañera)?				
Sentarse y levantarse del inodoro?				
Alcanzar				
Alcanzar y bajar algo que pese 5 libras, de una altura sobre su cabeza?				
Agacharse para recoger ropa del piso?				
Agarrar				
Abrir la puerta del carro?				
Abrir frascos que ya han sido abiertos?				
Abrir y cerrar las llaves del agua (grifos)?				
Actividades				
Hacer sus compras?				
Subir y bajar del carro?				
Hacer sus tareas domésticas (quehaceres) o trabajar en el jardín?				

Por favor marque cualquier ayuda o aparato que usted, usa regularmente para estas actividades:	
Asiento elevado para el inodoro	
Asiento para la tina del baño	
Agarradera para la tina del baño	
Abridor de frascos	
Aparatos con extensión para el baño	
Aparatos con extensión para alcanzar objetos	
Otro (especifique):	

Por favor marque cualquier ayuda o aparato que usted, usa regularmente para estas actividades:	
Higiene	
Alcanzar	
Agarrar y abrir cosas	
Hacer compras (quehaceres) tareas domésticas	

Anexo 2: Disease Activity Score 28 (DAS28)

Articulación		**Izquierda**		**Derecha**	
Tumefacción		Dolor	Tumefacción	Dolor	
Hombro					
Codo					
Muñeca					
MCF	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
IFP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
Rodilla					
Subtotal					
Total		**Tumefacción:**		**Dolor:**	
Dolor (0-28)					
Tumefacción (0-28)					
VSG (mm 1/h)					
EVA Paciente (0-100 mm)					
Resultado:					

- **Anexo 3: Qué FAME biológico escoger teniendo en cuenta las características del paciente.**

Problema de salud	Biológico favorable	Biológico desfavorable
LES	RTX	Anti-TNFα
Sindrome de Sjogren	RTX	
Alteraciones GI, diverticulitis		TCZ
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	RTX, TCZ	ABT, Anti-TNFα
Falla cardiaca Desmielinización Neuritis Optica		Anti-TNFα
TBC tratada y curada	RTX, ABT	Anti-TNFα
Hepatitis B		RTX
Hepatitis C	RTX	
Neutropenia		TCZ
Alteración hepática, aumento de enzimas hepáticas	RTX	TCZ, Anti-TNFα
Seronegativa	Anti-TNFα	RTX
Alto compromiso sistémico (Fiebre, anemia, fatiga)	TCZ	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"Es importante que el paciente se apropie de su tratamiento, lleve un registro de sus medicamentos, dosis, horarios y reacciones adversas para compartir con su médico y farmacéutico con el fin de garantizar mejores resultados en su terapia farmacológica".

Victoria Patricia Castro Naranjo

Referencias bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Straus S, Richardson WS, Glasziou P, et al. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar medicina basada en la evidencia. Churchill Livingstone, an Elsevier imprint. 3ª ed. Madrid.2006. 313 p.

[2] Garcia E, Ólive A. Artritis reumatoide: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento actual. FMC 2007; 14:126-32.

[3] B Combe, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000; 66:34-45.

[4] Artritis reumatoide fisiopatología y tratamiento. CIMED Universidad de Costa Rica. 2004. Disponible en: http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed4.pdf. consultada el 07/01/2010

[5] Sizova L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. Br J Clin Pharmacol 2008; 66:173–8.

[6] Rodríguez V, Cáliz R, Marenco J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2006; 2:52-9.

[7] Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology 2002; 41:88–95.

[8] Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España GUIPCAR 2007. Disponible en: http://www.bago.com/bolivia/html/doc_pdf/GUIPCAR_2007.pdf. Consultada el 15/01/2010

[9] Martín E, Cantero S, Sánchez F, et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Farm Hosp (Madrid) 2003; 27:360-70.

[10] Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for management of early arthritis: Report of a task force of European standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66:34-5.

[11] Asociación Colombiana de reumatología. Guías para el tratamiento de la artritis reumatoide 2007. Disponible en: http://dnn.asoreuma.org/Portals/0/Descargas/Gu%C3%ADas%20Segunda%20Edici%C3%B3n%202007.pdf. Consultada el 15/01/2010

[12] Latin American Rheumatology Associations of the Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45: ii7–ii22.

[13] Silman A. The Changing Face of Rheumatoid Arthritis: Why the Decline in Incidence?. Arthritis & rheumatism 2002; 46:579–81.

[14] Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, et al. Impact of shared epitope genotype and ethnicityon erosive disease: a meta-analysis of 3240 rheumatoidarthritis patients. Arthritis Rheum 2004; 50:400-12.

[15] Epidemiology of the Rheumatic Diseases Second Edition. AJ Silman, MC Hochberg (eds). Oxford: Oxford University Press, 2001, pp. 377, £95.00. ISBN: 0192631497. Int. J. Epidemiol. 31: 1079-1080.

[16] INE, Censo 2002. Disponible en: http://www.ine.cl/cd2002/cuadros/1/C1_00000.pdf. Consultada el 20/01/2010

[17] MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Artritis Reumatoidea. Santiago: Minsal, 2007. Disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/artritispdf.pdf. Consultada el 20/01/2010

[18] Pattison D, Symmons D, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthrithis. Evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthrithis Rheum 2004; 50:3804-12.

[19] Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2002; 46:83-91.

[20] Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, et al. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3240 rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2004; 50:400-12.

[21] Delgado AM, Martín J, Anaya JM. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina?. Biomédica 2006; 26:562-84.

[22] Caballero C, Choueka P, Londoño J, et al. Primer consenso colombiano sobre el tratamiento de la artritis reumatoide temprana. Rev.Colomb.Reumatol 2002; 9:323-31.

[23] Saavedra P, Vásquez G. El laboratorio en la evaluación de la artritis reumatoide temprana. Rev. Colomb.Reumatol 2004; 11:150-5.

[24] Anderson J, Wells G, Verhoeven A, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis & rheumatism 2000; 43:22-9.

[25] JM. Álvaro-Gracia Álvaro. Patogenia de la artritis reumatoide. Rev Clin Esp 2000; 200:25-31.

[26] Barberá A, Dominguez M. Características e inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. Estado actual en el tratamiento. Biotecnología Aplicada 2004; 21:189-201.

[27] Diaz J, Ferraz I. La célula B en la patogenia de la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2007; 3:176-82.

[28] G.P Arthur, D.I John, L.M Derek. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009; 23:37–48.

[29] Diaz Lopez C. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. Revista clínica española 2000; 200:47-58.

[30] Lecciones de anatomía patólogica, Enfermedades del mesénquima: Artritis reumatoide: Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/11Enf_mesenquima/11artritis.html. Consultada el 15/01/2010.

[31] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.

[32] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 31:315-24.

[33] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatism 2010; 62: 2569–81.

[34] Swedler W, Wallman J, Froelich CJ, et al. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24:1037–44.

[35] Maese J. Valor de los ac anti-CCP en el diagnóstico y pronóstico de la artritis reumatoide. Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, (Madrid) 2006; 1-19.

[36] Kroot EJJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:1831-5.

[37] Vencovský J, Šedová L, Machácek S, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 427-30.

[38] Riedemann P, Muñoz S, Kavanaugh A. The role of anti-CCP antibodies in Rheumatoid Arthritis: A systematic review. Clin Exper Rheumatol 2005; 23:64-71.

[39] Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol 1989; 16:585-91.

[40] Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. Ann Rheum Dis 2004; 63:382-5.

[41] M Backhaus, GR Burmester, D Sandrock, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. Ann Rheum Dis 2002; 61:895-904.

[42] Agudelo N, Cifuentes J, Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el Proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín-Colombia. Pharm Care Esp 2003; 5:1-12.

[43] Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. Seguim Farmacoter 2003; 1:99-104.

[44] Amariles P, Giraldo NA, Toro-Pareja V, et al. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en instituciones de salud de Colombia. Revista VITAE: Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia 2005; 12:29-38.

[45] Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007; 48:5-17.

[46] Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid, Ediciones Ergón. 2007. Capítulo 5: 87-136.

[47] Grupo de Expertos. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ars Pharmaceutica 2001; 42:221-41.

[48] FORO de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid. 2008. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es. Consultada el 17-02-10.

[49] Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada Sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharmaceutica 2002; 43:175-84.

[50] Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Dader method to provide pharmacotherapy follow up. Ars Pharm 2005; 46:309-37.

[51] Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Pharmacotherapy Follow-up: The Dader Method (3rd revision: 2005). Pharmacy Practice 2006; 4:44-53.

[52] Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Tercera Edición 2007. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. 2007. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es. Consultada el 17/02/2010.

[53] República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 2200 de 2005. Disponible en: http://www.presidencia.gov.co/prensa_new/decretoslinea/2005/junio/28/dec2200280605.pdf. Consultada el 23/02/2010

[54] Amariles P, Faus MJ, Sabater D, et al. Seguimiento Farmacoterapéutico y parámetros de efectividad y seguridad de la farmacoterapia. El farmacéutico 2006; 162:84-100.

[55] Perez E, Gómez JJ. Eficacia y seguridad de los tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. Med clin (Barc) 2008; 130:179-87.

[56] Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, et al. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. Revista de investigación clínica. 2005; 57:735-55.

[57] Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination- disease modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46:894-8.

[58] Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:906-14.

[59] Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63:274-9.

[60] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis. Rheum 1993; 36:729-40.

[61] Hill J, Bird H. The development and evaluation of a drug information leaflet for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:66-70.

[62] Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2:CD003688.

[63] Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, et al. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. Arthritis Rheum 2004; 51:1045-59.

[64] Niedermann K, Fransen J, Knols R, et al. Gap between short and long-term effects of patient education in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care Res 2004; 51:388-98.

[65] Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, et al. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44:515-22.

[66] Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, et al. Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; 1.

[67] Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, et al, Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 53:410-7.

[68] Steultjens EEMJ, Bouter LLM, Dekker JJ, et al: Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 3.

[69] Stürmer T, Günther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. Journal of Clinical Epidemiology 2000; 53:307–13.

[70] Panoulas VF, A Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: The role of obesity and smoking. Atherosclerosis 2009; 204:178–83.

[71] Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2005; 35:77-94.

[72] Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:208-14.

[73] Choi HK. Diet and rheumatoid arthritis: red meat and beyond. Arthritis Rheum 2004; 50: 3745-47.

[74] Adam O, Beringer C, Kless T, et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2003; 23:27-36.

[75] Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. Arthritis Res 2002; 4:R12.

[76] Comsttock GW, Burke AE, Hoffman SC, et al. Serum concentrations of alfa tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1997; 56:323-6.

[77] Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48: 3055-60.

[78] American College of Rheumatology and Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:713-22.

[79] Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T. Fundamentos de famacología el terapéutica. ISBN 978-958-95444-1-9. 2008. Quinta Edición. Postergraph. Pag 1-568

[80] Blumberg S, Fox D. Rheumatoid Arthritis: Guidelines for Emerging Therapies.The American journal of managed care 2001; 7:617-26.

[81] Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxigenase-2. N Engl J Med 2001; 345:433-42.

[82] Hansen M, Podenphant J, Florescu A. A randomized trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. Ann Rheum Dis 1999; 58:713-718.

[83] Bijslma J, Boers M, Saag K, et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis. 2003; 62:1033-7.

[84] Laan R, Jansen T, Van Rield P. Glucocorticoids inthe management of rheumatoid arthritis. Rheumathology 1939; 38:6-12.

[85]Saag K, Criswell L, Sems K, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthritis & rheumatism 2005; 39:1818-25.

[86] Criswell LA, Robinson VA, Saag KKS, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 3.

[87] Suarez-Almazor ME, Osiri M, Emery P, Otawa Methods group. Capitulo 9: Rheumatoid Arthritis, paginas 243-314. En: Evidence Based Rheumatology. Editores Peter Tugwell, Beverley Shea, Maarten Boers, Peter Brooks, Lee Simon, Vibeke Strand, George Wells. BMJ Books 2003.

[88] Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel A, et al. clinical practice decision tree for the choice of the first desease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis a 2004 proposal of the french society of rheumatology. Ann Rheum Dis 2006; 65;45-50.

[89] Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology 2003; 42:6-13.

[90] Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR Recommendations for management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) ARD Online First, published on January 5, 2006 as 10.1136/ard.2005.044354

[91] Donahue K, Gartlehner G, Jonas D, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med 2008; 148:124-34.

[92] FARMAS hoja informativa del centro de información de medicamentos. Metotrexato oral: dispensación activa CIM 2004; 13:1-5. Disponible en: http://mar.uninet.edu/zope/arch/af/Files/Farmas%20ABR%2004.pdf. Consultada el 08/03/2010.

[93] Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook with international trade names index. 18th edition. 2009-2010. American pharmacists association. lexi comp. pag 1-2215.

[94] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 3.

[95] Lambert CM, Sandhu S, Louchhead A, et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of metotrexate. A randomized, controlled trial. ArthritisRheum 2004; 364-71.

[96] Cohen S. Leflunomide. Int J Clin Pract 2003; 57:115-20.

[97] Manna S, Aggarwal B. Immunosuppressive Leflunomide Metabolite (A77 1726) Blocks TNF-Dependent Nuclear Factor-kB Activation and Gene Expression. J immunol 1999; 162:2095–102.

[98] EMA Ficha técnica de la Leflunomida. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf. Consultada el 15/03/2010.

[99] Smolen J, Kalden J, Scott D, et al. Efficacy an safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind randomized multicenter trial. Lancet 1999; 353:259-66.

[100] Weinblatt M, Kremer J, Coblyn J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42:1322-8.

[101] Danis V, Franic G, Rathjen D, et al. Circulating cytokine level in patients with rheumatoid arthritis: result of a double blind trial with sulphasalazine. Ann Rheum Dis 1992; 51:946-50.

[102] Skosey J. Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 16: 5-8.

[103] Felson D, Anderson J, Meenan R. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis results of two metaanalyses. Arthritis Rheum. 1990 2005; 33:1449-61.

[104] Blackburn WD, Prupas Jr, Silverfield J, et al. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24 week double blind comparison with hydroxychloroquine plus piroxicam alone. Arthritis Rheum 1995; 38:1447-56.

[105] Esdaile J and the HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. Am J Med 1995; 98:156-68.

[106] Davis M, Dawes P, Fowler P, et al. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis?. Br J Rheumatol 1991; 30:451-4.

[107] Ernestam S, Lampa J, Rogber S, et al. Evidence for inmunostimulatory effects of intramuscular gold in patients with Rheumatoid Arthritis: correlation with skin reaction. J Rheumatol 2003; 30:1748-55.

[108] Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1990; 335:1051-5.

[109] Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Arthritis Rheum 1994; 37:1506-12.

[110] Multicentre Trial Group. Controlled trial on D-penicillamine in severe rheumatoid arthritis. Lancet 1973; 275-80.

[111] Williams H, Ward J, Reading J, et al. Low-dose D-penicillamine Therapy in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1983; 26:581-92.

[112] Van der Kooij SM, Allaart CF, Dijkmans BA, et al, Innovative treatment strategies for patients with rheumatoid arthritis. Curr opin Rheumatoid 2008; 20(3):287-94.

[113] Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor α antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. Rheumatology 2006; 45:1121-4.

[114] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363:675-81.

[115] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48:35-45.

[116] Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. For the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group: infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1594-602.

[117] Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J, et al. Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF-α monoclonal antibody, inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy. Arthritis Rheum 2002; 46:S205.

[118] Burmester G, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. Ann Rheum Dis 2007; 1-31.

[119] Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004; 63:508-16.

[120] EMA Ficha técnica del Adalimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. Consultada el 23/03/2010.

[121] EMA Ficha técnica del Etanercept. Dsiponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf. Consultada el 23/03/2010.

[122] EMA Ficha técnica del Infliximab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. Consultada el 23/03/2010.

[123] Tracey D, Klareskog L, Sasso E, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics 2008; 11:244–79.

[124] EMA Ficha técnica del Certolizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf. Consultada el 24/03/2010.

[125] EMA Ficha técnica del Golimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf. Consultada el 24/03/2010.

[126] Buch M, Vital E, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008; 10:1-10.

[127] Bingham CO. Emerging Therapeutics for Rheumatoid Arthritis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2008; 66:210-5.

[128] Schuna A. Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Pharmacotherapy 2007; 27:1702–10.

[129] Centeno T. Rituximab y abatacept en la artritis reumatoide.V Simposio de Artritis Reumatoide 2009; 05:77-81.

[130] EMA Ficha técnica del Rituximab. Dsiponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Consultada el 23/03/2010.

[131] Acuña C. Efecto de la inhibición del receptor de IL-6 con tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide. Drugs of Today 2009; 45:1-13.

[132] Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arth itis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2008; 67:1084-9.

[133] Sebba A. Tocilizumab- the first interleukin-6- receptor inhibitor. Am J Health-Syst Pharm 2008; 65:1413-18.

[134] Siegel J, Spring S. Comparative effectiveness of Treatments for Rheumatoid Arthritis. Annals of Internal Medicine 2008; 148:162-3.

[135] Raza K, Buckley CE, Salmon M, et al. Treating very early rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; 20:849-63.

[136] Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. Arthritis Rheum 2005; 52:1020-30.

[137] Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long- tanding refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. Arthritis Res Ther. 2006; 8:R112.

[138] Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52:3381-90.

[139] Smolen JS, Van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. Active-Controlled Study of Patients

Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 2006; 54:702-10.

[140] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340:253-9.

[141] Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. Arthritis Rheum 2003; 48:1493-9.

[142] Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. Lancet 2004; 363:675-81.

[143] Hyrich K, Symmons D, Watson K, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:1786-94.

[144] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparasion of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1586-93.

[145] Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32:1232-42.

[146] Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33:234-43.

[147] Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997; 337:141-7.

[148] Weinblat ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor recepto Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving metho trexate. N Engl J Med 1999; 340:253-9.

[149] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis.

A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130:478-86.

150 Keystone EC, Sciff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50:353-63.

151 Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis 2003; 62:1168-77.

152 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48:35-45.

153 Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003; 30:2563-71.

154 Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease- modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (Re- Act) trial. Ann Rheum Dis 2007; 66:732-9.

155 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006; 54:26-37.

156 Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. Ann Rheum Dis 2008; 67:1084-9.

157 Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised,double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67:1096-103.

158 Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353:1114-23.

159 Buch MH, Vital EM and Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis

Res Ther 2008; 10:1-10.

160 Lutt JR and Deodhar A. Rheumatoid Arthritis Strategies in the Management of Patients Showing an Inadequate Response to TNFα Antagonists. Drugs 2008; 68:591-606.

161 Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572-81.

162 Fleischmann RM, Racewicz AJ, Schechtman J, et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Arthritis Rheum 2005; 52:S130.

163 Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371:987-97.

164 Genovese MC, Mckay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58:2968-80.

165 Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor α agent in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 2010; 9: 574–82.

166 Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. Gastroenterol Hepatol 2001; 24:22-36.

167 Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, et al. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Study Program: Cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. American Heart Journal 2006; 152:238-45.

168 Shah A, Thjodleifsson B, Murray E, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: A comparison of nimesulide and naproxen. Gut 2001; 48:339-46.

169 Silverstein FE, Faich G, Simon L, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study. JAMA 2000; 283:1247-55.

[170] Huerta GF, Arce CA, Casas E. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. Rev Metab Oseo Min 2003; 1:67-72.

[171] Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum 2001; 44:1496-503.

[172] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of Psoriasis and psoriatic Arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J AM Acad Dermatol 2009; 03: 1-35.

[173] McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23:939-54.

[174] Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23:917-37.

[175] Dawson JK, Graham DR, Desmond J, et al. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. Rheumatology (Oxford) 2002; 41:262- 67.

[176] Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:61-6.

[177] Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21:885–906.

[178] Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45:787–9.

[179] Abad DS, Ruiz FJ, Monón S, et al. Neumonitis secundaria a metotrexate. An Med Interna (Madrid) 2008; 25:27-30.

[180] Mateo-Soria L. Toxicidad pulmonar inducida por metotrexato. Semin Fund Esp Reumatol. 2005; 6:176-82.

[181] Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:272-6.

[182] Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:1051-5.

[183] West SG. Methotrexate hepatotoxicity. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23:883-915.

[184] Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:106-11.

[185] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:692-701.

[186] Merrill JT, Shen C, Schreibman D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40:1308-15.

[187] Cohen S, Cannon G, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis Rheum 2001; 44:1984-92.

[188] Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. Gut 1981; 22:445-51.

[189] Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65:1825-49.

[190] Mok MY, Ng WL, Yuen MF, et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18:363-8.

[191] Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. Reumatol Clin 2006; 2:190-201.

[192] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2002; 109:1377-82.

[193] Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. Reumatol Clin 2006; 2:190-201.

[194] Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. J Rheumatol 1999; 26:195-6.

[195] Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26:363-75, vii.

[196] Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. J Rheumatol 2002; 29:2571-6.

[197] Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2004; 63:1307-11.

[198] Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000; 43:1021-32.

[199] Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, et al. Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol 2003; 23:465-76.

[200] De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000; 35:333-46.

[201] Van Roon EN, van de Laar MA, Janssen M, et al. Parenteral gold preparations. Efficacy and safety of therapy after switching from aurothioglucose to aurothiomalate. J Rheumatol 2005; 32:1026-30.

[202] Klinkhoff AV, Teufel A. How low can you go? Use of very low dosage of gold in patients with mucocutaneous reactions. J Rheumatol 1995; 22:1657-9.

[203] García-Lechuz JM. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23:551-9.

[204] EMA Ficha técnica del Abatacept. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf. Consultada el 25/03/2010.

[205] EMA Ficha técnica del Tocilizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. Consultada el 25/03/2010.

[206] Marenco JL. El papel de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2006; 2:28-34.

[207] Martínez M, Sanchis C, Moya L, et al. Artritis reumatoide idiopática juvenil. EnfermeríaIntegral 2007; 78:36-9.

[208] Bell EA. Pharmacotherapy of Juvenile Idiopathic Arthritis. Journal of Pharmacy Practice 2009; 22:16-28.

[209] Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of Etanercept for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis According to the Onset Type. Arthritis & Rheumatism 2003; 48:1093–101.

[210] Wilkinson NM, Venning HE. Juvenile idiopathic arthritis: management. Current Paediatrics 1999; 9:102-7.

[211] Ceballos MA, Elías ME, Alonso AV, et al. Artritis reumatoidea y Embarazo. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 2006; 161:9-14.

[212] Gómez MI, Mansutti MG, Medina SE, et al. Efecto del embarazo sobre el curso clínico de la AR. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 2007; 171:13-23.

[213] Calvo Alén J. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: Embarazo. Reumatol Clin 2009; 5:48–52.

[214] Cadena J, Álvarez A, Correa M, et al. Encuesta de conocimiento sobre artritis reumatoide: ¿Vale la pena educar?. Rev.Colomb.Reumatol 2002; 9: 262-9.

[215] Werner AM, Kaliski S, Salazar K, et al. Nivel de conocimiento de los pacientes con artritis reumatoidea acerca de su enfermedad y tratamiento. Rev Méd Chile 2006; 134:1500-6.

[216] Malagón C, Gómez P, Erazo R. Artritis reumatoide juvenil. Recomendaciones preliminares para la utilización de bloqueadores del factor de necrosis tumoral. Rev.Colomb.Reumatol 2002; 9:176-83.

[217] Harrold L, Andrade S. Medication Adherence of Patients with Selected Rheumatic Conditions: A Systematic Review of the Literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2009; 38:396-402.

[218] Romero I, Antón R, Borrás J, et al. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con Etanercept. Farm Hosp 2005; 29:171-6.

[219] Vinaccia S, Tobón Sergio, Moreno E, et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con AR. International Journal of Psycological Therapy 2005; 5:45-60.

[220] Fernández LC, Vázquez B, Fernández JL, et al. Quality of Life of Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Out-Patient Treatment With TNF Inhibitors. Farm Hosp 2008; 32:178-81.

[221] Cadena J, Cadavid ME, Ocampo MV, et al. Depresión y familia en pacientes con Artritis Reumatoide. Rev Col Reum 2002; 9:184-91.

[222] Bonafacio AL. El libro de la artritis reumatoide: manuel para el paciente España-Madrid 2003. ISBN 978-84-7978-581-9. Volumen 1 Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=WcmWFbQCVLAC&dq=proteccion+articular+artritis+reumatoide+bonifacio&printsec=frontcover&source=bn&hl=e. Consultada el 13/04/2010.

[223] Anaya JM, Rojas A. Manual para pacientes con artritis. Crea centro de estudios de enfermedades autoinmunes, universidad del rosario, corporación para investigaciones biológicas. pp 1-89.

Medellín: 4-354 00 92 - Barranquilla: 5-369 39 66 - Bogotá: 1-745 66 70 - Cali: 2-485 55 99
Manizales: 6-890 33 70 - Pereira: 6-344 00 38
www.medicarte.net