



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

TÍTULO:

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE
INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO
DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN EL IESS DE LOJA”**

TESIS PREVIA A LA
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO GENERAL.

AUTORA:

Gabriela Natali Amay Sánchez

DIRECTOR:

Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.

Loja - Ecuador

2015



CERTIFICACIÓN

DR. RAÚL ARTURO PINEDA OCHOA, MG. SC.

**DOCENTE DEL NIVEL DE PREGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

CERTIFICA:

Haber asesorado, revisado detenida y minuciosamente durante todo su desarrollo, la tesis titulada: **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN EL IESS DE LOJA”**.

Realizada por la estudiante GABRIELA NATALI AMAY SÁNCHEZ.

Esta tesis ha sido formulada bajo los lineamientos del Nivel de Pregrado del Área de la Salud Humana, y estructurada de acuerdo a la normatividad de la Universidad Nacional de Loja.

Por lo tanto, autorizo proseguir los trámites legales, pertinentes para su presentación ante los organismos de la institución.

Loja, 19 de octubre de 2015



Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc

DIRECTOR

AUTORÍA

Yo, **Gabriela Natali Amay Sánchez**, egresada de la Carrera de Medicina, perteneciente al Área de Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja, declaro bajo juramento que el presente trabajo de grado: **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN EL IEES DE LOJA”**.

Es de autoría propia y no ha sido previamente presentado para ningún grado y calificación profesional, además he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento, como tal será protegido por las leyes establecidas por el Estado Ecuatoriano de derecho tal como se establecen en los artículos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 de la ley de propiedad intelectual.

Por lo tanto la falta de permisos correspondientes o su mal uso serán penalizados por la ley; así mismo se asume todas las consideraciones y responsabilidades que correspondan al mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional – Biblioteca Virtual

Autor: Gabriela Natali Amay Sánchez

Firma: 

Cedula: 1104246960

Fecha: 19 de octubre de 2015

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo, Gabriela Natali Amay Sánchez declaro ser autor de la tesis titulada:
“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN EL IESS DE LOJA”

Como requisito para optar el grado de **MÉDICO EN MEDICINA GENERAL**; autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el repertorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la universidad. La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice el tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los diecinueve días del mes de octubre del dos mil quince.

Firma: .....

Autora: Gabriela Natali Amay Sánchez

Cédula: 1104246960

Correo electrónico: gabriela.nathali@outlook.com

Teléfono: 2542375

Celular: 0959960677

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Director de tesis: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.

Tribunal de grado:

Dr. Flavio Fernández Espinoza, Mg. Sc

Dr. Richard Orlando Jiménez, Mg. Sc.

Dr. Cristian Alfonso Galarza Sánchez, Mg. Sc.

DEDICATORIA

Con amor y cariño a mi madre por ser el pilar fundamental, el motor que mueve mi vida.

Lo dedico también a todos quienes me apoyaron en este período de formación profesional, constituyéndose en grandes maestros, con su ejemplo de superación, lucha, constancia y trabajo fueron claves esenciales para el logro de mis objetivos, para hoy ver mis sueños hechos realidad.

Al Dr. Raúl Pineda, quien con su vasta experiencia ha escuchado inquietudes personales, y ha acompañado sistemáticamente en la construcción del trabajo; con pertinencia y solvencia profesional en los momentos oportunos.

GABRIELA NATALI AMAY SÁNCHEZ

AGRADECIMIENTO

Al final de esta etapa de formación académica profesional, quiero dejar constancia de mi sincera gratitud a Dios por permitirme la existencia y entregarme fortaleza y sabiduría, para vencer dificultades, permitiéndome alcanzar con éxito la meta trazada, a las autoridades de la Universidad Nacional de Loja, al Área de la Salud Humana.

A mis padres, de manera especial a mi madre, Carmen, por siempre impulsarme a seguir adelante, por ser mi motivación para vivir y poder lograr lo que me proponga, a mi padre Ángel, y a mis hermanos Patricio, Paulina y Jhaniela.

Así mismo un agradecimiento especial y sincero al director de tesis Dr. Raúl Pineda, por su paciencia y entrega en su labor como docente, por compartir momentos difíciles, por su ejemplo, dedicación, perseverancia y solidaridad humana.

Al doctor Edgardo Celi, quién me ha permitido la recolección de los datos pertinentes para la elaboración de este trabajo.

GABRIELA NATALI AMAY SÁNCHEZ

1. TÍTULO:

“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN EL IESS DE LOJA”

2. RESUMEN

La artritis reumatoidea (AR) es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente, afecta aproximadamente el 1% de la población en general y causa una progresiva destrucción articular, discapacidad y disminución de la expectativa de vida. La comprensión de la etiología de la AR y su patogenia han permitido el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas en las que se incluye el tratamiento biológico, el mismo permite disminución y control de la enfermedad. Mediante la presente investigación se busca realizar la comparación de la eficacia terapéutica entre infliximab, adalimumab, etanercept, en el tratamiento de artritis reumatoidea en el IEES de Loja, desde el 29 de enero al 29 de julio de 2014; empleando el método Científico y mediante la recolección de datos por medio de una encuesta estructurada y la aplicación del Score DAS 28 para evaluar actividad de la AR y de dos controles el primero a las 3 meses y el segundo a las 6 meses de haberse administrado los biológicos en estudio. Con la presente investigación se concluye que: El infliximab es el biológico con mejor eficacia terapéutica ya que logró el 75.00% de actividad leve según Score DAS 28 a los seis meses, la AR afecta en un 61.67 % al sexo femenino, la edad afectada con mayor frecuencia es la comprendida entre los 46 y 50 años en el 41.67%. Ninguno de los biológicos estudiados logró remisión de la AR según Score DAS-28. Se determinó valores de VSG al inicio, a los tres y seis meses del estudio observándose valores entre 11-15mm/h en el 55.00% con infliximab a los 6 meses. La sintomatología más frecuente es dolor articular y rigidez matutina en el 100.00% de los pacientes estudiados, al cabo de seis meses de tratamiento biológico el 53.33% presenta dolor y el 25.00 % rigidez articular.

Palabras Claves:

Artritis Reumatoidea, DAS 28, Infliximab, Adalimumab, Etanercept

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory joint disease, affects about 1% of the general population and causes progressive joint destruction, disability and decreased life expectancy. Compression of the etiology and pathogenesis of RA has allowed the development of new drug therapies in which the biological treatment, which allows the same remission and disease control is included. The present investigation seeks to make the comparison of therapeutic efficacy between infliximab, adalimumab, etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in the IEES of Loja. Using the Scientific Method and by collecting data through a structured survey and implementation of Score DAS28 to assess RA activity and also the first two controls at 3 months and the second at 6 months after the administered biological study. With this research concludes that: Infliximab is biological with better therapeutic efficacy since achieved the 75.00% of mild activity as Score DAS28 at six months, RA affects a 61.67% female, age affected with most often it is between 46 and 50 years at 41.67%. None of the studied biological achieving remission in RA according Score DAS-28. ESR values were determined at baseline, three and six months of the study observed values between 11-15 mm/h in 55.00% with infliximab at 6 months. The most frequent symptoms are joint pain and morning stiffness in 100.00% of the patients studied, six months after the biological treatment has 53.33% join pain and 25.00% stiffness.

Keywords:

Rheumatoid arthritis, DAS 28, Infliximab, Adalimumab, Etanercept

3. INTRODUCCIÓN

Durante la segunda mitad del siglo XX, la reumatología se desarrolla científicamente al concentrarse en la fisiopatología y desarrollo de terapias avanzadas y efectivas. Estos esfuerzos de investigación en Reumatología han permitido muchos progresos en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas.

La artritis reumatoidea (AR), es una enfermedad inflamatoria, autoinmune sistémica, crónica, la poliartritis inflamatoria más común del adulto, que afecta cerca del 1 % de la población mundial, predomina más en mujeres que en hombres, se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente, de modo que tras 1 y 3 años de enfermedad, el 33 y el 40 % de los pacientes, respectivamente, presentan reducción de la capacidad laboral que generan costos relevantes al sistema de salud, los cuales pueden reducirse cerca de un 20 % con el control temprano e inicio de rehabilitación de la enfermedad.

El acierto en la actualidad es un tratamiento temprano de la patología, es por tanto fundamental, cumplir los objetivos básicos del tratamiento: aliviar el dolor, controlar la inflamación, preservar la habilidad, mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la destrucción articular.

Durante la última década se han producido diferentes avances en el tratamiento de la AR sin embargo ante las múltiples posibilidades terapéuticas existentes, el manejo del paciente debe ser individualizado; y la administración de tratamiento biológico es la opción en la actualidad por su eficiencia en el control de la AR.

Es por ello que realizo la presente investigación cuyo tema es “Comparación de la eficacia terapéutica entre infliximab, adalimumab y etanercept, en el tratamiento de Artritis Reumatoidea, en los pacientes que acuden a consulta externa del Hospital Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso del IESS de Loja, desde el 29 enero al 29 de julio del 2014”.En el cual se planteo como objetivo general: determinar la eficacia terapéutica entre el Infliximab , Adalimumab y Etanercept en el Tratamiento de Artritis Reumatoide, en la población y tiempo antes mencionada y mediante los objetivos específicos identificar el sexo más afectado por la artritis reumatoidea,

determinar la edad más frecuente de la población estudiada que padece de artritis reumatoidea, establecer cuál es el biológico con mejor remisión de la enfermedad mediante el Score DAS-28, determinar el valor de VSG al inicio, a los tres y seis meses de tratamiento, además definir cuáles son los síntomas más frecuentes de la AR al inicio y final del estudio.

Siendo un estudio descriptivo y transversal, se empleó el Método Científico y para la recolección de los datos se utilizó una encuesta y el Score DAS-28 para medir la actividad de la enfermedad. Luego de un procedimiento de recolección, tabulación y análisis de datos se llegó a los siguientes resultados: El infliximab es el biológico con mejor eficacia terapéutica ya que logró el 75.00% de actividad leve según Score DAS 28, frente al 55.00% de actividad leve del adalimumab y el 30.00% de etanercept; la AR afecta en un 61.67 % al sexo femenino, y en el 38.33% al masculino; la edad afectada con mayor frecuencia por AR con el 41.67% es la comprendida entre los 46 y 50 años. Ninguno de los biológicos estudiados logró remisión de la artritis reumatoidea según Score DAS 28. Se determinó los valores de VSG; con infliximab el 40.00% tuvo valores de VSG en un rango comprendido entre 31-35 mm, para el tercer mes el 55.00% valores comprendidos en un rango de 26-30 mm VSG, al sexto mes el 55.00% poseía valores en un rango de 11-15mm; con adalimumab, al inicio del estudio el 60.00% tenía valores de VSG comprendidos en el rango de 16-20 mm, al tercer mes del estudio el 70% presentó valores de VSG en un rango de 16-20 mm, al sexto mes el 45.00% presentó valores de VSG entre 11-15mm y con etanercept el 60.00% posee valores de VSG en el rango de 16-20mm, para el tercer mes el 45.00% valores entre 21-25 mm, al sexto mes el 40.00% VSG de 16-20 mm. Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con artritis reumatoidea son dolor articular y rigidez matutina con un 100.00% al cabo de seis meses de tratamiento biológico el 53.33% presenta dolor articular y el 25.00 rigidez matutina.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.1 ARTRITIS REUMATOIDEA

4.1.1. Definición

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune frecuente que produce una artropatía inflamatoria crónica que causa una progresiva destrucción articular, con discapacidad y disminución de la expectativa de vida. Más de un tercio de los pacientes con AR presentan incapacidad laboral y la expectativa de vida se ve reducida en entre 3 a 5 años. (Mestanza-Peralta M & Armijos, 2009). Su etiología al día de hoy es solo parcialmente conocida aunque se puede afirmar que su desarrollo está determinado por la presencia de factores genéticos y ambientales.

4.1.2. Epidemiología

Es importante entender que es una enfermedad heterogénea, con distintos tipos de comienzo y evolución diferente en cada paciente. En su inicio puede ser difícil el diagnóstico en algunos pacientes ya que puede simular otras enfermedades. La evaluación inicial de una paciente con AR incluye: Historia clínica, examen físico completo, búsqueda de síntomas de actividad, estado funcional, evidencia de inflamación articular, problemas mecánicos articulares, presencia de compromiso extraarticular y comorbilidades. La AR tiene una distribución universal, la prevalencia global es del 1%. (Reumtología, 2010). En el Ecuador, un estudio realizado a 1500 pacientes mayores de 18 años, en una población rural de Quito, la prevalencia de AR fue de 0.9%. En general se ha estimado que la prevalencia en América Latina es del 0.4%. (Primer consenso latinoamericano sobre el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide por las Asociaciones Latinamericanas de Reumatología, 2009).

4.1.3. Impacto Social

La AR provoca diversos grados de sufrimiento, deterioro de la calidad de vida e incapacidad en quienes la padecen. Del total de los pacientes, de un 5 a 20% presentan un curso autolimitado y otro 5 a 20% presentan una forma clínica mínimamente progresiva. Por tanto, entre 60 al 90% de los pacientes

que padecen de una AR tienen una evolución clínica de deterioro progresivo. (Reumatología 2010)

El grupo de pacientes que tienen una enfermedad más severa requieren de múltiples consultas médicas, así como también tienen hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas. De aquellos pacientes que tienen trabajo remunerado al inicio de la AR, 10% de ellos deja de trabajar dentro del primer año de inicio de la enfermedad y un 50% están incapacitados después de 10 años. En países en que se han hecho estudios de costos y del impacto económico de la enfermedad, se ha estimado que en el 82% de los pacientes la enfermedad puede ser tan costosa como la cardiopatía coronaria y en 50% de los pacientes tan costosa como ciertas formas de cáncer. Además de las consecuencias descritas, quienes sufren de AR tienen una mortalidad mayor que la población general, con una tasa de mortalidad estandarizada de 2.26. Por otro lado, se ha estimado que la muerte ocurre más temprano en los pacientes con AR; así, las mujeres pierden 10 años de vida y los hombres 4 años. La artritis reumatoide se encuentra dentro de las 15 patologías que poseen mayor carga de enfermedad. (Reumatología 2010)

4.1.4. Etiología

La etiología de la AR es aún desconocida, a pesar que en los últimos años se han estudiado e identificado múltiples factores de riesgo para su desarrollo. Se sabe que intervienen factores genéticos y ambientales y que la interacción de ambos puede ser determinante en el desarrollo de la enfermedad. (Virginia Ruiz Esquinde, 2012)

4.1.4.1. Factores genéticos

Desde hace más de 30 años que se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR.

Esto ha sido demostrado por varios estudios donde se observó la presencia de una concordancia de la enfermedad en familiares de primer grado de entre el 2 y 4% y en gemelos monozigotas de entre el 12-15%, mientras que en la población general es de entre el 0.5 y 1% .Se ha estimado que el componente genético de la AR supone aproximadamente un 60% de los factores desencadenantes de la enfermedad. (al., 2009)

La AR es una enfermedad genética compleja, lo que significa que son numerosos los alelos que contribuyen al riesgo de desarrollo de la enfermedad, aportando cada uno de ellos un riesgo modesto o bajo. En 1976 el grupo de Stasty observó la presencia de una alta frecuencia del alelo HLA-DRB1 *04 en pacientes con AR. Desde entonces los genes HLA han sido los más estudiados y mejor en relación a la predisposición al desarrollo de AR. Así, tras esta descripción inicial de la AR con el HLA-DR4 (HLA-DRB1*04) se demostró que no era uno sino varios de sus alelos (DRB*0401, *0404, *0405 Y *408) los asociados con la AR. (Pk., 2010)

Posteriormente se describió también la asociación de la enfermedad con otros alelos HLA-DRB como *0101, *0102 y *1001. Hoy en día se sabe que todos estos alelos codifican para una misma secuencia de 5 aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula DRB1, una región que es fundamental en el proceso de reconocimiento antigénico, ya que determina un bolsillo de unión a péptidos. Basándose en esta observación se formuló la hipótesis de epitopo compartido (EC) o epitopo reumatoide (ER) que predice que estas moléculas DRB1 se unirían a él o a los mismos péptidos provocando una respuesta inmune que conduciría al desarrollo de la AR. La presencia de estos alelos no solo incrementan el riesgo de padecer AR, sino que en numerosos estudios su presencia se ha asociado con interacciones con factores medioambientales como el tabaco, así como también a un peor pronóstico, con un mayor grado de destrucción articular y presencia de manifestaciones extra-articulares. Éste pero pronóstico es especialmente evidente cuando el ER se incluye dentro de los alelos DRB1*04, especialmente con el alelo *0401. Pero el HLA-DRB1 explica solamente un tercio del componente genético de la AR. Por lo tanto se debe asumir que existen numerosos genes que influyen en la AR fuera de la región HLA. (al., 2009).

Existen dos grandes aproximaciones para la identificación de los genes que confieren susceptibilidad a la AR, los estudios de asociación y los estudios de ligamiento y mapeo (rastreo sistemático del genoma, conocidos como whole genome scans, WGSs). Con estos estudios, se han identificado muchos otros polimorfismos genéticos que también contribuyen al desarrollo de la AR aunque en menor medida. Entre ellos destaca como segundo mayor gen de

susceptibilidad para el desarrollo de AR el PTPN 22 (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22), que duplica el riesgo de AR seropositiva (FR Y ACPA positivo) en heterocigotas y lo cuadruplica en homocigotas. Otros genes de susceptibilidad de AR en poblaciones de ascendencia europea son el STAT 4, un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune que interviene en la señalización de vías que promueven la diferenciación de linfocitos T CD4 A Th1 y Th17, los cuales están involucrados en la patogenia de AR y el TRAF1/C5. Los estudios de asociación han estado limitados a pequeñas regiones del genoma que contienen genes candidatos o que han sido identificadas en estudios familiares de ligamento, pero la reciente disponibilidad de estudios de genoma completo (genome-wide association studies, GWASs) ha añadido numerosos nuevos loci potenciales de susceptibilidad para AR.

4.1.4.2. Factores medioambientales (Virginia Ruiz Esquinde, 2012)

Como hemos dicho, los factores genéticos justifican aproximadamente el 50% del riesgo de AR, dejando el resto a otros factores. Se han estudiado diversos factores ambientales, aunque la evidencia científica sobre su exacta implicación no es concluyente en muchos casos. A continuación revisaremos de forma sucinta los factores ambientales más destacados. (al., 2009). (Pk., 2010)

Hormonal. La mayor prevalencia de AR en mujeres, especialmente durante los años fértiles y la frecuente mejoría de la enfermedad durante el embarazo obligan a considerar el posible papel hormonal en la susceptibilidad a la enfermedad. (JA., 2011). Existe una notable controversia en cuanto a si los contraceptivos orales disminuyen el riesgo de desarrollar AR, mientras algunos estudios encuentran una asociación clara, otros, incluidos metaanálisis realizados a nivel mundial no demuestran una menor incidencia de AR en las mujeres tratadas con anticonceptivos orales. Uno de estos estudios observa, sin embargo, que una menarquia temprana o una lactancia prolongada (más de 12 meses en total) disminuyen el riesgo de AR; aunque con respecto a este último punto también existe controversia ya que algunos estudios han observado el efecto contrario.

Estudios publicados recientemente indican que una menopausia precoz favorecería el riesgo de AR. Por otro lado, en hombres con AR, se han observado niveles de hormonas sexuales masculinas, especialmente testosterona, disminuidos; mientras que no se han observado diferencias en los niveles de hormonas sexuales en mujeres con AR y personas sanas. (S.,2010)

Factores socioeconómicos. El estatus socioeconómico influye en el curso de la enfermedad, pero también podría determinar un aumento en el riesgo de desarrollo de la misma. Se ha observado una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar AR. (L., 2010)

Factores dietéticos. Se ha sugerido que la dieta mediterránea, rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocidas y fruta ha mostrado tener un papel protector frente a la AR, lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos y omega 3 de estos alimentos. El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollo de AR. (Virginia Ruiz Esquinde, 2012).

- **Vitamina D.** La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en su implicación en diferentes enfermedades autoinmunes. Su rol en relación al riesgo de desarrollo de AR es «equivoco», aunque parece existir una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el desarrollo de AR, y entre los niveles séricos de vitamina D y la evolución de la enfermedad, observándose mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad a menores niveles de vitamina D.

Infecciones. Varios agentes infecciosos han sido estudiados e implicados en el desarrollo de la AR basándose en una mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en líquido sinovial de pacientes con AR, sin embargo, su papel como agente desencadenante de la enfermedad es aún controvertido. Posiblemente estos agentes puedan tener alguna implicación en el desarrollo de la enfermedad en un contexto de predisposición genética y no de forma aislada sino interactuando conjuntamente con otros factores de riesgo. Cabe destacar el gran interés que en los últimos años ha

despertado la *Porphyromonas gingivalis* como posible estímulo para el desarrollo de la AR. La *P. gingivalis* es el agente causal principal de la periodontitis, enfermedad que es más frecuente, aproximadamente el doble, en sujetos con AR que en la población sana. Es la única bacteria conocida que expresa la enzima peptidilarginina-deiminasa (PAD), responsable del proceso de citrulinación de proteínas, y produce una inflamación crónica (caracterizada por la presencia de citoquinas proinflamatorias y TNF) y erosiva, con destrucción del hueso periodontal. Al igual que la AR, la enfermedad periodontal se ha asociado a los alelos HLA-DRB. (Virginia Ruiz Esquinde, 2012)

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen mayor riesgo de presentar infecciones respecto a la población sana. Esto principalmente se debe a la enfermedad en sí, a la comorbilidad y al tratamiento inmunosupresor.

La evidencia clínica demuestra que la administración de las vacunas frente al neumococo y los virus influenza y hepatitis B en pacientes con AR no empeora la actividad de la enfermedad, y que éstas son eficaces, aunque parece que la respuesta inmunitaria se ve reducida por la propia enfermedad y el tratamiento con FAME y biológicos. Por ello, es aconsejable vacunar a los pacientes al diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores.

También existen y se deben tomar medidas profilácticas para evitar la reactivación de infecciones latentes crónicas como la tuberculosis y la hepatitis B durante el tratamiento con biológicos.

- **Vacuna frente al virus influenza:** Se trata de una vacuna inactiva proteica compuesta por dos cepas de antígeno A y una cepa B que se modifican anualmente según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Existen diferentes estudios que han evaluado su eficacia en pacientes con AR. Formin et al compararon la respuesta inmunitaria a la vacuna de la gripe entre un grupo de controles sanos y un grupo de pacientes con AR con diferentes tratamientos (FAME, etanercept o infliximab).

En ambos grupos, los anticuerpos específicos frente a las cepas A se incrementaron significativamente, mientras que el aumento para la cepa B fue mayor en el grupo de sanos ($p < 0,05$). En cuanto a la consecución de

protección, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las cepas A; sin embargo, la respuesta protectora a la cepa B fue alcanzada en el 67% de los pacientes con AR versus el 87% en controles sanos ($p < 0,05$). (Formin., 2010)

- **Vacuna antineumocócica:** Existen dos tipos de vacuna contra el neumococo: la polisacárida, que contiene 23 serotipos causantes del 88% de las infecciones por neumococo, y la proteica (heptavalente y 13-valente) que sólo está indicada en menores de 5 años y es más inmunogénica, aunque no se ha administrado hasta el momento a pacientes con AR.

En cuanto a la evaluación de la eficacia de la vacuna polisacárida en la AR, un primer estudio compara la respuesta en pacientes con AR en tratamiento con FAME (la mayoría con metotrexato) y sanos. Los pacientes con AR tuvieron incrementos significativos en la concentración de anticuerpos específicos para todos los serotipos estudiados. El porcentaje de respondedores fue mayor en el grupo de sanos, aunque sólo se detectó una diferencia estadísticamente significativa en el serotipo 7F. No se observó que el tratamiento con prednisona, metotrexato, hidroxicloroquina o azatioprina influyera en la respuesta. (Elkayam, 2010)

Kapetanovic et, al, analizaron la respuesta inmunitaria en 149 pacientes con AR (anti-TNF [infiximab o etanercept], metotrexato y terapia combinada) y 18 sanos. Los anticuerpos posvacunación se incrementaron significativamente en comparación con los niveles prevacunación para todos los grupos de tratamiento, aunque la respuesta protectora fue menor en el grupo del metotrexato, con diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de grupos. (Rab, M. 2012).

- **Vacuna y quimioprofilaxis de la hepatitis B**

En todos los pacientes con diagnóstico de AR, se debe realizar serología de hepatitis B y C durante la etapa de diagnóstico, o en su caso, antes de iniciar tratamiento con inmunosupresores, ya que, según la ficha técnica de metotrexato y leflunomida se ha de tener gran precaución en su administración a pacientes con enfermedades hepáticas, y los biológicos están

contraindicados en pacientes con infección por virus de la hepatitis B (VHB). (Van Assen, S. 2011)

De ser la serología negativa, se debe vacunar al paciente previamente al inicio del tratamiento que proceda. Se ha observado que la administración de esta vacuna en pacientes con AR es segura. Hasta la fecha, no existen estudios que comparen directamente la respuesta inmune tras la administración de la vacuna frente al VHB en pacientes con AR y sanos. Se estima que entorno al 85% de la población sana responde a la vacuna, mientras que un estudio realizado en pacientes con AR en tratamiento con FAME observó inmunización protectora en el 68% de éstos. El tratamiento con metotrexato no afectó al porcentaje de respuesta; sin embargo, se ha comprobado que el tratamiento con etanercept en combinación con metotrexato o en monoterapia reduce significativamente la respuesta a la vacuna. Es necesaria la realización de nuevos estudios que evalúen la eficacia de esta vacuna en pacientes con AR en tratamiento con otros biológicos. (Rahier, J., 2010)

En caso de que el paciente presente infección aguda o crónica activa por VHB, no se debe iniciar tratamiento inmunosupresor en ningún caso y se debe derivar al paciente al hepatólogo de referencia.

Sin embargo, en los pacientes con infección crónica inactiva o portadores ocultos, a pesar de estar contraindicados, los biológicos se están empleando en algunos casos debido a la elevada actividad de la enfermedad. Los datos que existen de pacientes con hepatitis B y enfermedad reumática en tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo están limitados a casos aislados o a series cortas de casos. Según estos datos, parece seguro iniciar el tratamiento con anti-TNF tras un mes de tratamiento antiviral (lamivudina, entecavir), el cual debe mantenerse mientras los pacientes reciban la terapia con anti-TNF, aunque siempre ha de realizarse en consenso con el hepatólogo. Durante este periodo, se deben monitorizar cada 4-8 semanas la serología hepática, la carga viral y los niveles de transaminasas séricas para detectar activación de la infección. Para los pacientes con infección oculta, las directrices son menos claras. Parece que el riesgo de reactivación es bajo, pero se han comunicado dos casos

Sílice. La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. El sílice está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y así mismo sectores como la electrónica; y se ha señalado que duplica el riesgo de AR.

Tabaco. El tabaco es el factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la AR más ampliamente estudiado y reconocido. Hace ya más de 20 años que Vassef et al. sugirieron por primera vez su implicación en la AR al observar inesperadamente dicho efecto en su estudio sobre el efecto de los anticonceptivos orales en la AR. Desde entonces este efecto del tabaco ha sido reproducido y confirmado en múltiples estudios de casos - controles y cohortes. Dichos estudios analizaron el efecto del tabaco sobre la AR como factor de riesgo para su desarrollo y su fuerte interacción con factores genéticos, así como también su efecto en la evolución clínica, radiológica y respuesta a tratamientos modificadores de la enfermedad. (Virginia Ruiz Esquinde, 2012)

4.1.5. Patogenia

En su patogenia intervienen:

- **La susceptibilidad genética:** es un factor que determina la vulnerabilidad de la persona a la AR. Se ha comprobado que el 66% de los pacientes con AR presentan anticuerpos HLA-DR4.
- **Un factor externo a nuestro organismo:** se cree que el factor que inicia la enfermedad es un agente microbiano, aunque se desconoce cuál. Se sospecha del virus Epstein-Barr, pero podrían ser otros: retrovirus, parvovirus, micobacterias, borrelia, mycoplasma, etc. Los datos que inculpan en mayor medida al virus Epstein-Barr incluyen que en la mayoría de pacientes aparecen reacciones autoinmunes contra una sustancia proteínica del cartílago (el colágeno tipo 2). El virus Epstein-Barr y el colágeno tipo 2 tienen estructuras similares. (E. Martín Alcalde, 2009)
- **Reacción autoinmunitaria que ataca a los componentes de la articulación:** según lo expuesto anteriormente, una respuesta inmune provocada por el virus podría, por reacción cruzada, afectar al cartílago articular rico en colágeno tipo 2 y desencadenar su destrucción.

- **Mediadores de la lesión articular:** los linfocitos y células plasmáticas del líquido sinovial sintetizan IgG, incluyendo algunas que actuarían como anticuerpos anti-IgG. Se cree que la presencia de complejos inmunes compuestos por IgG y anticuerpos anti-IgG, y la de anticuerpos antinucleares en el líquido sinovial, es la que desencadenaría la activación del complemento provocando la liberación de factores quimiotácticos y vasoactivos, que favorecerían la emigración de neutrófilos, linfocitos y macrófagos hacia la articulación. La estimulación de las células de defensa provoca la liberación de gran cantidad de citoquinas, de ellas las dos principales son TNF α , IL-1. Estas citoquinas regulan la producción de prostaglandinas y otros mediadores proinflamatorios responsables del dolor y la inflamación de la articulación. Actúan sobre los condrocitos, que al estimularse liberan enzimas proteolíticas que causan la degradación de la matriz de colágeno. La IL-1 es la principal responsable de la destrucción articular que se produce en la AR. Estimula la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, favoreciendo los efectos destructores en la estructura del cartílago y la resorción ósea. (*E. Martín Alcalde, 2009*)

En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoidea se distinguen tres fases:

Primera fase (de inflamación sinovial y perisinovial). Se caracteriza por:

- Edema del estroma sinovial, lo que produce proyecciones vellosas.
- Proliferación de células sinoviales que se disponen en 6 a 9 capas.
- Infiltración de linfocitos, plasmacélulas, monocitos y macrófagos. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes.
- Daño de pequeños vasos apareciendo tumefacción, trombosis y hemorragias perivasculares.
- Microfocos de necrosis.

Segunda fase (de proliferación o de desarrollo de pannus). Si la inflamación persiste se desarrolla tejido granulador, llamado pannus, que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago.

En esta fase comienza la destrucción del cartílago, al desarrollarse el tejido granulatorio y proliferar las células sinoviales o bien por la liberación de enzimas lisosomales (proteasas, colagenasas, enzimas proteolíticas que fragmentan proteoglicanos y fibras colágenas).

Tercera fase (de fibrosis y anquilosis). El tejido granulatorio se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular provoca la inmovilización articular (anquilosis).

4.1.6. Manifestaciones Clínicas

Los síntomas clínicos más frecuentes son: artralgias, rigidez de predominio matutino, cansancio, pérdida de peso y febrícula. Puede haber clínica de síndrome de túnel del carpo. Puede comenzar en los pies y en las articulaciones metatarsofalángeas. Aunque el 15% de los pacientes presentan remisión completa hay un 10% que llegan a una etapa destructiva, sin respuesta al tratamiento. Los factores pronósticos desfavorables de la enfermedad son títulos altos de factor reumatoide, presencia de HLA-DR4 y afectación inicial de numerosas articulaciones. (Neira F.,2006)

4.1.7. Diagnóstico

A la exploración puede detectarse: articulaciones rígidas, hinchadas, dolorosas a la palpación y calientes; manos frías, sudorosas y con disminución de la fuerza de prensión; deformidad de la articulación metacarpofalángeas. En la enfermedad evolucionada puede presentarse subluxación y deformidad en la flexión de rodillas, tobillos, codos, muñecas, hombros, manos o pies. (Médico., [Http://www.diariomedico.com/reumatología](http://www.diariomedico.com/reumatología)) (E. Martín Alcalde, 2009)

Suele existir una afectación proximal de las articulaciones interfalángeas, metacarpofalángeas, muñeca, codo, rodilla, tobillo y articulaciones metatarsofalángeas durante más de 6 semanas consecutivas. También puede aparecer hinchazón o efusión de las articulaciones interfalángeas, metacarpofalángeas o muñeca durante más de 6 semanas consecutivas y afectación articular simétrica. Así mismo, se pueden detectar nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, en zonas de los extensores o en regiones yuxtaarticulares. En las pruebas sanguíneas pueden aparecer:

anemia normocrómica normocítica, aumento de la tasa de eritrosedimentación, leucocitosis, disminución de viscosidad y baja concentración de glucosa en el líquido sinovial. Factor reumatoide positivo en el 80% de los casos. (E. Martín Alcalde, 2009)

Radiológicamente estos pacientes presentan: osteopenia yuxtaarticular e hinchazón de partes blandas. Cuando la enfermedad está avanzada se detecta: angostamiento de los espacios intraarticulares, erosiones de los bordes de la articulación y subluxación.

Los 7 criterios diagnósticos (American Rheumatism Association 1987) son: (E. Martín Alcalde, 2009) (Médico., [Http://www.diariomedico.com/reumatología](http://www.diariomedico.com/reumatología))

- Rigidez matutina
- Artritis en 3 o más articulaciones
- Artritis en las articulaciones de la mano
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoideos
- Factor reumatoide/ sérico y
- Cambios radiológicos

4.1.8. Tratamiento

Hasta hace unos años la AR era considerada una enfermedad benigna y su tratamiento básicamente era antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides y como último inmunosupresores que actualmente se denominan fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Posteriormente, al demostrarse que la enfermedad tenía además una mayor mortalidad, y que, utilizando estos fármacos de forma precoz, se podía cambiar su historia natural, se comenzaron a prescribir, invirtiendo la conocida pirámide del tratamiento. Los diferentes ensayos terapéuticos han demostrado que el uso de terapia biológica en asociación con FARMEs pueden detener la enfermedad e incluso llevar al paciente a la remisión. (Reumatología, 2010)

El objetivo principal del tratamiento de la AR es la remisión clínica y radiológica y cuando esto no es posible, el objetivo será alcanzar la baja actividad de la enfermedad, identificando siempre a los pacientes con factores de mal pronóstico. Un tratamiento oportuno y apropiado puede cambiar la

historia natural de la enfermedad (Grigor C,2004) (EL,2010) (Harrison BJ, 2010)

4.1.8.1. Tratamiento farmacológico de inicio de la Artritis Reumatoide

El tratamiento inicial de la AR incluye generalmente el uso de AINEs o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), debido a que consiguen reducir el dolor y la inflamación de la articulación y además mejoran la función. Estos agentes tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias con lo que generalmente se utilizan para paliar los síntomas, sobre todo en estados activos. El inconveniente es que no alteran el curso de la enfermedad con lo que no previenen la destrucción de la articulación (objetivo en el manejo de la AR). La elección de estos agentes se basa en consideraciones de eficacia, seguridad, conveniencia y costo.

Uno de los principales problemas del uso prolongado de estos fármacos son los efectos adversos, sobre todo, la toxicidad gastrointestinal. Pueden producir: úlceras, perforaciones, hemorragias gástricas y duodenales.

Los inhibidores selectivos de COX-2 producen menos toxicidad gastrointestinal, aunque aumentan el costo de la terapia en 15 a 20 veces más que los AINE no selectivos. Por eso se tiende al uso de agentes gastroprotectores que son efectivos para reducir la incidencia de toxicidad gastrointestinal.

Todos los AINEs incluso los inhibidores selectivos reducen el flujo hemático renal, causan retención hídrica y pueden causar insuficiencia renal. Están contraindicados en insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis y en pacientes con niveles de Cr \geq 2,5 mg/dl. Otra característica que ha de ser tomada en cuenta es que los AINE excepto los inhibidores selectivos, meloxicam y nabumetona prolongan el tiempo de sangrado, son antiagregantes, mientras que los inhibidores selectivos, pueden tener un efecto protrombótico que aumenta la incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos. (Rheumatoid,2012)

Glucocorticoides

Bajas dosis de glucocorticoides orales (< 10 mg de prednisona al día, o equivalente) e inyecciones locales de glucocorticoides son altamente efectivas para aliviar los síntomas en pacientes con AR activa. Se ha descrito que 7,5 mg/día de prednisona reduce la progresión radiográfica de la enfermedad en la AR incipiente, pero puede producirse deterioro de rebote al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Aunque estas bajas dosis de glucocorticoides sistémicas se han visto beneficiosas, también deben ser tenidos en cuenta los efectos adversos que pueden aparecer, especialmente en tratamientos prolongados: osteoporosis, hipertensión, ganancia de peso, retención de líquidos, hiperglucemia, cataratas, fragilidad cutánea y una prematura aterosclerosis. Estos efectos deben valorarse y comentarse detalladamente con el paciente antes de comenzar la terapia.

Para tratar de evitar la osteoporosis, los pacientes tratados con glucocorticoides deben recibir 1.500 mg de calcio elemental por día (incluido en la dieta y suplementos) y 400-800UI de vitamina D por día. La terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas y los bifosfonatos (que previenen la resorción ósea) deben ser también considerados. (Rheumatoid,2012).

4.1.8.2. Fármacos modificadores de la enfermedad

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME) tienen potencial para reducir o prevenir el daño de la articulación, preservar la integridad y funcionalidad de la articulación y, últimamente, se ha visto que reducen el costo total de la asistencia sanitaria y mantienen la productividad económica de los pacientes con AR durante más años. (E. Martín Alcalde, 2009)

4.1.8.2.1. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina se ha mostrado útil en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoidea. Este antimalárico se administra a dosis de 400 mg/día, no debiendo superarse la dosis de 6 mg/kg

al día. Su mecanismo de acción es múltiple, muchos no entedidos, tiene efecto antiinflamatorio y sobre la función inmune inhibiendo la activación de linfocitos, monocitos y la producción de factores mediadores de la inflamación. Otros efectos conocidos son su capacidad de disminuir los niveles de lípidos y de inhibir la agregación de plaquetas, ayudando a prevenir fenómenos trombóticos. Su administración es por vía oral, su absorción es rápida y completa. Es metabolizada en el hígado, si bien hasta el 60% es eliminado por el riñón sin metabolizar. Se deposita extensamente y de forma prolongada en los tejidos. El tabaco puede acelerar el metabolismo hepático de la hidroxiquina y hacer perder su eficacia. Se administra hidroxiquina 200 mg dos veces al día. La respuesta al medicamento es lenta y progresiva, debiendo esperar hasta 6 meses en ocasiones para obtener resultados. En general su uso como monoterapia se recomienda para pacientes con artritis reumatoide (AR) leve o en pacientes con poliartritis de inicio sin un diagnóstico definido, habiéndose demostrado su eficacia frente a placebo. No obstante, los antipalúdicos son de los fármacos más utilizados de forma combinada –con metotrexato y salazopirina- en pacientes con AR. La Guía de Práctica Clínica para el manejo de la AR-GUIPCAR- propone a los antipalúdicos como alternativa terapéutica inicial para pacientes con AR no erosiva y con menos de 6 articulaciones afectadas. La respuesta es una mejoría en la inflamación articular: menos dolor, menos rigidez, menos hinchazón articular, mejor capacidad para hacer tareas. Habitualmente, al suspender el medicamento el dolor y la inflamación reaparecen de forma paulatina. Se utiliza menos en los últimos años, debido a la aparición de otros medicamentos más eficaces. La toxicidad oftalmológica (retina) es muy rara si se mantiene la dosis recomendada. Son convenientes controles oftalmológicos previos a la administración del medicamento y posteriormente cada 6-12 meses. (Suarez, J. F. R. Antimalaricos en el tratamiento de la artritis reumatoidea).

4.1.8.2.1. Agentes Biológicos

Debido a que un importante grupo de pacientes con AR continúa con actividad de la enfermedad se han desarrollado medicamentos basados en la fisiopatología del proceso inflamatorio. Se conoce que el factor de necrosis

tumoral alfa (TNF-alfa) es una importante citoquina que participa en el proceso de inflamatorio por lo que su inhibición representaría una buena opción terapéutica.

Los biológicos son un nuevo grupo de medicamentos para el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas, incluyendo la AR. Se pueden utilizar solos o en combinación con algunos FARMES, usualmente el MTX, el cual no se suspenderá cuando se inicie el tratamiento con alguno de estos agentes salvo que exista toxicidad o intolerancia a uno de ellos. (Reumatología,2010).

En el Ecuador existen algunos agentes biológicos, entre los que tenemos los anti TNF: Etanercept (ETN), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA); anticuerpos quimérico contra los linfocitos B: Rituximab (RTX) y; anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor transmembrana y soluble de la interleuquina 6: Tocilizumab. (Reumatología,2010).

4.1.8.2.1.1. INFLIXIMAB (Reumatología, Que es el infliximab)

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 humano-murino, que inhibe de manera específica el TNF- α , tanto la forma soluble como la transmembrana.

4.1.8.2.1.1.1. Mecanismo de acción

El Infliximab neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El Infliximab se fija a las áreas de alta afinidad y transmembrana del TNF α e inhibe que este pueda unirse a sus receptores. El infliximab no neutraliza el TNF β , una citoquina parecida que utiliza los mismos receptores que el TNF α . Las actividades biológicas atribuidas al TNF α incluyen la inducción de varias citokinas inflamatorias como las interleukinas IL-1 e IL-6, el aumento de la migración leucocitaria al aumentar la permeabilidad de la capa endotelial, la expresión de moléculas de adhesión por leucocitos y células endotélicas, la activación de neutrófilos y eosinófilos, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de prostaglandinas. El Infliximab inhibe la actividad funcional del TNF α en numerosos bioensayos in vitro utilizando fibroblastos, células endotélicas, neutrófilos y linfocitos B y T. En los modelos in vivo, el

TNF α reduce la actividad de la colitis y previene el desarrollo de la poliartritis en ratones transgénicos que expresan el TNF α humano.

En los pacientes con artritis reumatoide, el infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las articulaciones y reduce la expresión de las moléculas de adhesión (selectina E, molécula de adhesión intracelular-1 -VCAM-1-, la quimiotracción de la IL-8 y la proteína quimiotáctica monocítica (MPC-1) así la actividad de las metaloproteinasas que degradan los tejidos. Después de un tratamiento con infliximab, los pacientes con artritis reumatoide muestran unos niveles más bajos de IL-6 y proteína C en el plasma.

El infliximab se administra por vía intravenosa. Cuando se administran dosis de 1, 5, 10, o 20 mg/kg se obtienen relaciones lineales entre las dosis y concentraciones máximas obtenidas, así como las áreas bajo la curva. La infusión de una dosis única de 5 mg/kg IV, ocasiona una C_{max} de 118 μ g/ml. El infliximab se distribuye predominantemente en el compartimento vascular. Los corticoides aumentan el volumen de distribución en un 17% probablemente por sus efectos sobre los electrolitos y retención de fluidos. No se ha observado acumulación de infliximab después de tratamientos repetidos con dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 o en pacientes con enfermedad moderada o severa tratados con 4 infusiones de 10 mg/kg de infliximab a intervalos de 4 semanas. La semivida de eliminación del infliximab es de unos 9.5 días. (Reumatología,2010).

4.1.8.2.1.1.2. Estudios toxicológicos

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar los efectos carcinogénico y sobre la fertilidad del infliximab. En los estudios de mutagénesis in vivo e in vitro, no se observaron efectos clastogénicos. Tampoco se observaron aberraciones cromosómicas en los ensayos realizados con linfocitos humanos (Agency,2013)

4.1.8.2.1.1.3. Posología

La dosis recomendada es de 3 mg/kg administrada por infusión intravenosa, en las semanas 0, 2 y 6 como inducción y luego cada 8 semanas. (Reumatología, 2010)

4.1.8.2.1.1.4. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas
- Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor por el riesgo de sepsis y otras infecciones fatales.
- Pacientes con infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre infliximab.
- Se debe tener precaución al administrar a los ancianos por el riesgo que tienen a infecciones.
- El infliximab está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el infliximab puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF α , la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embrionaria, ni mostró efectos teratogénicos.
- Se desconoce si el infliximab se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco. (Reumatología , Qué es el Infliximab)

4.1.8.2.1.1.5. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son las cefaleas (23%) y las reacciones locales producidas por la infusión (17%). Estas últimas suelen consistir en síntomas inespecíficos como fiebre y escalofríos, pero también incluyen dolor torácico e hipertensión. Las reacciones de hipersensibilidad consisten en urticaria, disnea, prurito y/o hipotensión y se observan durante la infusión o durante las dos horas siguientes a la misma. El 7% de los pacientes experimentaron estas reacciones durante la primera infusión y el 10% después de la segunda. Las siguientes infusiones no estuvieron asociadas a una mayor incidencia de reacciones.

En los estudios clínicos se observaron infecciones en el 26% de los pacientes tratados con infliximab, frente a un 11% en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones reportadas con mayor frecuencia fueron

infecciones del tracto respiratorio superior (20%), incluyendo sinusitis (10%), faringitis (9%), y bronquitis (7%), candidiasis (5%), e infecciones del tracto urinario (6%). No se observó una mayor riesgo a padecer sepsis o infecciones serias en comparación con el placebo. Las infecciones más serias comunicadas en los pacientes tratados con infliximab incluyen neumonía, celulitis, pielonefritis y sepsis.

Otras reacciones adversas que tuvieron lugar durante el tratamiento de la enfermedad de Crohn o de la artritis reumatoide en al menos el 5% de los pacientes fueron: náusea/vómitos (16%/9%; 14%/5%), dolor abdominal (12%; 8%), fatiga (11%; 6%), dolor sin especificar (9%; 6%), tos (5%; 10%), y dolor de espalda (5%; 6%). (Agency, 2013).

4.1.8.2.1.2. ADALIMUMAB (Agency, 2013)

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 (IgG1) completamente humano con alta afinidad para el TNF.

4.1.8.2.1.2.1. Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI₅₀ de 0,1-0,2 nM). (Agency, 2013)

4.1.8.2.1.2.2. Farmacocinética

El adalimumab se administra por vía subcutánea. Después de una dosis única s.c. de 40 mg, la absorción del fármaco fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de adalimumab es del 64 %, después de la administración intravenosa de dosis únicas entre 0,25 y 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg, el aclaramiento osciló entre 11 y 15 ml/hora, con un volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros. La semivida media de eliminación terminal es aproximadamente dos semanas. Las

concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilan entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas. Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide, la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado de equilibrio ("steady state") fue aproximadamente 5 ug/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 ug/ml (con metotrexato concomitante). Se desconoce la manera en la que el adalimumab es metabolizado y eliminado. (Vademecum.es, Adalimumab)

4.1.8.2.1.2.3. Estudios toxicológicos

Los estudios de toxicidad peri y postnatal en monos cinomolgos con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) no han revelado evidencias de daños fetales debido a adalimumab. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad postnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores. (Reumatología,2010)

4.1.8.2.1.2.4. Posología

La dosis usual de adalimumab es de 40 mg cada 2 semanas, administrada por vía subcutánea (una inyección bajo la piel, como las de insulina). Si esta dosis es insuficiente para controlar la enfermedad, puede administrarse 40 mg cada semana. En el caso de que se produzca una respuesta al tratamiento, los efectos beneficiosos del adalimumab suelen sentirse entre las 2 semanas y los 3 meses (Reumatología, Qué es? El Adalimumab, 2013) (Reumatología,2010)

4.1.8.2.1.2.5. Contraindicaciones

Hipersensibilidad; tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas; insuficiencia cardiaca moderada a grave. (Vademecum.es, Adalimumab)

4.1.8.2.1.2.6. Interacciones

No se han realizado estudios específicos para determinar interacciones del adalimumab con otros fármacos. Sin embargo, la administración de

adalimumab con anarinka o cualquier otro agente que actúe sobre el factor de necrosis tumoral puede incrementar el riesgo de neutropenia con el consiguiente riesgo de infecciones serias. No deben administrarse vacunas con virus vivos, debido a la posibilidad de que los virus puedan proliferar en exceso. El metotrexato ha sido extensamente estudiado en combinación con el adalimumab y, aunque reduce ligeramente el aclaramiento del anticuerpo monoclonal no son necesarios reajustes en las dosis de ninguno de los dos fármacos (Vademecum, Adalimumab) (Humira-Adalimumab).

4.1.8.2.1.2.7. Efectos secundarios

Infecciones del tracto respiratorio, sistémicas, intestinales, piel y tejidos blandos, oídos, orales, tracto reproductor, tracto urinario y fúngicas; neoplasia benigna, cáncer de piel excluido melanoma; leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis; hipersensibilidad, alergias; incremento de lípidos o de ácido úrico o K plasmático, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Na plasmático anormal; dolor de cabeza, parestesias, migraña, compresión de la raíz nerviosa; alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos; vértigo; taquicardia; HTA, rubor, hematomas; tos, asma, disnea; dolor abdominal, náusea, vómito, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, síndrome de ojo seco; incremento de enzimas hepáticas; rash, prurito, equimosis, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis; dolor musculoesquelético, espasmos musculares; hematuria; reacción en lugar de aplicación; precordialgia, edema, pirexia; alteraciones en la coagulación y el sangrado, presencia de anticuerpos, incremento de lactato deshidrogenasa plasmática; alteración de la cicatrización. (Vademecum.es)

4.1.8.2.1.3. ETANERCEPT

El etanercept es una proteína dimérica de fusión que consta de una parte extracelular de 75 kdaltons constituida por la porción de reconocimiento de ligandos del receptor al factor de necrosis tumoral (TNFr) y de otra parte constituida por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. El componente Fc del etanercept contiene los dominios CH2, CH3 y la región que hace de charnela, pero no el dominio CH1 de la IgG1. El etanercept es producido por ingeniería genética en células convenientemente modificadas de

ovario de Hamster chino. La proteína tiene 934 aminoácidos y un peso molecular de 150 kdaltons. (María Soledad Quezada, 2009)

4.1.8.2.1.3.1. Mecanismo de acción

El etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) bloqueando su interacción con los receptores al TNF de la superficie de la célula. El TNF es una citokina natural implicada en numerosas respuestas inflamatorias e inmunológicas. Juega un papel muy importante en los procesos inflamatorios en la artritis reumatoide, la artritis juvenil y en la espondilitis anquilosante. Se conocen dos receptores de membrana para el TNF, el TNF-R1 que existe unido a la membrana celular (mem-TNF-R1) o libre en solución (s-TNF-R1) y el TNF-R2, preferentemente unido a la membrana celular. La actividad biológica del TNF depende de su capacidad para unirse a estos receptores de superficie. (María Soledad Quezada, 2009)

El etanercept es capaz de unirse a dos moléculas de TNF inhibiendo in vitro la actividad de este factor. Además, este fármaco es activo en una serie de modelos animales representantes de la inflamación como el modelo de artritis murina inducida por colágeno o en el ratón "TNF-knockout". El etanercept inhibe la unión de ambos tipos de TNF a y b, con lo que inactiva las funciones biológicas del TNF. Adicionalmente, el etanercept modula las respuestas que son inducidas o reguladas por el TNF como son las proteínas de adhesión, varias citoquinas y la metaloproteinasa-3. (María Soledad Quezada, 2009)

4.1.8.2.1.3.2. Farmacocinética

Después de la administración de una dosis subcutánea de 25 mg a pacientes con artritis reumatoide se observó una semi-vida de eliminación de 102 ± 30 h, con un aclaramiento de 160 ± 80 mL/h. Las máximas concentraciones de 1.1 ± 0.6 mg/ml se observaron a las 69 ± 34 horas. A los 6 meses de un tratamiento con 2 inyecciones semanales de etanercept las máximas concentraciones plasmáticas fueron de 2.4 ± 1.0 mg/ml.

Estos sujetos mostraron un aumento en las áreas bajo las curvas del orden del cuádruple con las dosis repetidas en comparación con las dosis únicas.

No se modifican sustancialmente los perfiles de las concentraciones séricas cuando se administra una dosis subcutánea única de 50 mg a la semana o dos dosis de 25 mg a la semana. Los parámetros farmacocinéticos tampoco varían entre hombres y mujeres ni con la edad. No se han realizado estudios farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

En pacientes con artritis juvenil (4-17 años) se han administrado dosis de etanercept de 0.4 mg/kg dos veces por semana durante 28 semanas. Las concentraciones plasmáticas medias fueron de 1.2 mg/ml, aumentando ligeramente cuando se administraron 0.8 mg/kg una vez a la semana. Aunque los datos son limitados, parece ser que el aclaramiento del etanercept es algo menor en los niños de 4 a 8 años. (Vademecum, Etanercept)

4.1.8.2.1.3.3. Estudios toxicológicos

Los estudios de mutagénesis in vitro e in vivo no han puesto de manifiesto ningún tipo de actividad mutagénica. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del etanercept ni sus efectos sobre la fertilidad. (María Soledad Quezada, 2009) (Vademecum, Etanercept)

4.1.8.2.1.3.4. Posología

Adultos: la dosis recomendada es de 50 mg a la semana administrados en dos inyecciones subcutáneas en lugares separados. Las dos inyecciones pueden ser realizadas el mismo día o con una separación de 3 o 4 días. Durante el tratamiento con etanercept, pueden mantenerse tratamientos concomitantes con metotrexato, corticosteroides, aspirina, AINEs o analgésicos. Las dosis de 50 mg dos veces por semana no aportan ninguna ventaja clínica adicional con respecto a 50 mg una vez por semana, mientras que aumentan los efectos adversos. (Reumatología,2010)

4.1.8.2.1.3.5. Contraindicaciones

Hipersensibilidad; sepsis o riesgo de sepsis; infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. (Vademecum.es, Etanercept)

4.1.8.2.1.3.6. Interacciones

No se han llevado a cabo estudios específicos para determinar posibles interacciones entre el etanercept y otros fármacos. La farmacocinética del etanercept no fue alterada por la administración concomitante del metotrexato. Cuando el etanercept se administró con anarinka, un 7% de los pacientes desarrolló serias infecciones. Además, un 2% de los pacientes tratados con esta combinación mostraron una neutropenia significativa (Maria Soledad Quezada, 2009)

4.1.8.2.1.3.7. Reacciones Adversas

Infecciones vía respiratoria superior y cutánea; bronquitis; cistitis; hemorragia, hematoma, eritema, picor, dolor y edema en lugar de inyección; fiebre; prurito; reacciones alérgicas; formación de autoanticuerpos. (Vademecum.es, Etanercept)

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INICIO DE ACCIÓN	TIEMPO PARA EVALUAR ACTIVIDAD	DOSIS RECOMENDADA
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico	2 semanas	3 meses	3mg/kg cada 0,2,6 semanas (inducción). Luego cada 8 semanas
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humanizado para el TNF-alfa	2 semanas	3 meses	40mg subcutánea cada 2 semanas
Etanercept	Receptor soluble para el TNF-alfa	2 semanas	3 meses	25 mg subcutánea 2 veces /semana

Fuente: Sociedad Ecuatoriana De Reumatología

4.2. DAS 28

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) ha propuesto el puntaje de actividad de la enfermedad o DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS). El DAS fue desarrollado teniendo en cuenta las decisiones terapéuticas de los reumatólogos. Es un índice práctico que permite establecer el grado de actividad de la enfermedad de un paciente mediante el conteo de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, un reactante de fase aguda (eritrosedimentación o proteína C reactiva), y valoración global del paciente. (FransenJ, 2013)

Con el DAS 28 se obtiene un número en una escala del 0 al 10 el cual indica cuál es la actividad de la enfermedad:

CALIFICACIÓN SCORE DAS 28	
< 2.6	Remisión
2.6 – 3.2	Actividad leve
3.2 – 5.1	Actividad moderada
> 5.1	Actividad elevada

Fuente: Sociedad Española de Reumatología

4.2.1 Índice de actividad de la enfermedad: DAS 28.

La fórmula para calcular el DAS 28 es:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más 0,70 por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más 0,014 por la valoración global del paciente. (Reumatología, Guía Práctica clínica, para el Manejo de la Artritis reumatoide, 2010).

- NAD28: número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.

- NAT28: número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.
- ln: logaritmo neperiano.
- VSG: velocidad de sedimentación globular.
- EGP: Evaluación global de la salud o evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente en una EAV de 0 (muy bien) a 100 (muy mal). Cualquiera de las dos escalas produce los mismos resultados aunque es preferible la última.

El DAS28 es el que mejor califica para evaluar discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación se explicarán los materiales y métodos que se utilizaron en la presente investigación, de tal manera que el lector pueda conocer y entender de forma clara el procedimiento que se llevó a efecto para lograr cumplir los objetivos planteados.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, Transversal

ÁREA DE ESTUDIO:

- ✓ **Lugar:** Hospital Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso (Anexo 1)
- ✓ **Ubicación:** Ibarra entre Tarqui y Santo Domingo de los Colorados.
- ✓ **Tiempo:** desde el 29 enero al 29 de julio del 2014

UNIVERSO

El universo estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea que acuden a consulta externa del Hospital *Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso*, del IESS Loja.

MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea que acuden a Consulta Externa del Hospital *Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso*, del IESS Loja y reciben terapia biológica con infliximab, adalimumab, etanercept, de los cuales 60 cumplen con los criterios de inclusión y exclusión; 20 reciben monoterapia con infliximab, 20 con adalimumab y 20 con etanercept.

1.1. Criterios de Inclusión: tomando en cuenta criterios de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

- ⌚ Pacientes que aceptaron entrar en el Estudio.
- ⌚ Pacientes que reciben tratamiento con infliximab, adalimumab, etanercept para el tratamiento de artritis reumatoidea
- ⌚ Pacientes con artritis reumatoidea moderada o grave con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMES
- ⌚ Artritis reumatoidea activa grave, progresiva sin uso previo de metotrexato

1.2. Criterios de Exclusión:

- ⌚ Pacientes que no aceptaron entrar en el estudio.
- ⌚ Pacientes con artritis reumatoidea que no reciben tratamiento con infliximab, adalimumab y etanercept
- ⌚ Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea leve

MÉTODO: es el científico, ya que se recolectó la información bibliográfica y estadística, se la realizó una encuesta estructurada (anexo 4) validada mediante prueba piloto por la autora, y se llevó el registro del cálculo de Score DAS 28 a los pacientes al inicio y a los seis meses de tratamiento.

PROCEDIMIENTO

Con el objeto de dar respuestas a los objetivos de investigación, y en función de la operacionalización de variables, se realizó lo siguiente:

- ✓ Se pidió autorización al Director Médico del Hospital *Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso*, del IESS (anexo 2)
- ✓ Consentimiento informado (anexo 3) a los pacientes con artritis reumatoidea incluidos en la muestra
- ✓ Se aplicó encuesta estructurada a la muestra (Anexo 4)
- ✓ Se llevó registro de valores de VSG, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas y evaluación global de la enfermedad (anexo 5).

PLAN DE ANÁLISIS

Los datos fueron procesados y analizados en el paquete estadístico de Microsoft Excel y sus resultados se presentaron en tablas estadísticas.

6. RESULTADOS

CUADRO Nº 1

EFICACIA TERAPÉUTICA SEGÚN SCORE DAS-28 ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE, EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014

SCORE DAS- 28 0-10	INFLIXIMAB				ADALIMUMAB				ETANERCEPT				TOTAL			
	INICIO		SEXTO MES		INICIO		SEXTO MES		INICIO		SEXTO MES		INICIO		SEXTO MES	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Actividad leve ≥ 2.6 y < 3.2	0	0.00	15	75.00	0	0.00	11	55.00	0	0.00	6	30.00	0	0.00	32	53.33
Actividad Moderada ≥ 3.2 y ≤5.1	9	45.00	5	25.00	13	65.00	6	30.00	14	70.00	10	50.00	36	60.00	21	35.00
Actividad severa >5.1	11	55.00	0	0.00	7	35.00	3	15.00	6	30.00	4	20.00	24	40.00	7	11.67
TOTAL	20	100.0	20	100.00	20	100.00	20	100.00	20	100.00	20	100.00	60	100.00	60	100.00

Fuente: Encuesta y registro de Score DAS28

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Al inicio del estudio el 60.00%(36) de la muestra presentó actividad moderada y el 40.00% (24) actividad severa según Score DAS -28, a los seis meses luego de haber recibido tratamiento biológico el 53.33%(32) presenta actividad leve, el 35.00 (21) actividad moderada y el 11.67% (7) actividad severa.

Del 100.00 % de la población en estudio que recibe terapia biológica con infliximab el 55.00%(11) tuvo actividad severa según score DAS 28, el 45.00%(9) actividad moderada al inicio del estudio; al sexto mes el 75.00%(15) poseía una actividad leve según score DAS 28, y el 25.00% (5) actividad moderada, y el 0.00% actividad severa.

Los pacientes que recibieron tratamiento biológico con adalimumab, al inicio del estudio el 65.00%(13) presentaron actividad moderada y el 35.00% (7) actividad severa, a los seis meses de haber recibido terapia biológica el 55.00%(11) poseía actividad leve en score DAS 28, y el 30.00%(6) actividad moderada, y el 15.00% (3) actividad severa.

Los pacientes que recibieron tratamiento biológico a base de etanercept el 70.00%(14) tuvo actividad moderada y el 30.00% (6) actividad severa según score DAS 28, al cabo de seis meses de tratamiento presentan el 30.00% (6) actividad leve, el 50.00%(10) actividad moderada y actividad severa el 20.00%(4).

El biológico con mejor eficacia terapéutica fue el infliximab ya que logró el 75.00% de actividad leve según Score DAS 28, frente al 55.00% de actividad leve del adalimumab y el 30.00% del etanercept; y el 0.00% de actividad severa pese que al inicio del estudio presentó un 55.00% de pacientes con actividad severa.

CUADRO Nº 2
ARTRITIS REUMATOIDEA SEGÚN EL SEXO, EN LOS PACIENTES QUE
RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB,
ETANERCEPT Y ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL
MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE
EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014

SEXO	INFLIXIMAB		ADALIMUMAB		ETANERCEPT		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%	F	%
FEMENINO	15	75.00	17	85.00	5	25.00	37	61.67
MASCULINO	5	25.00	3	15.00	15	75.00	23	38.33
Total	20	100.00	20	100.00	20	100.00	60	100.00

Fuente: Encuesta

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Del 100.00 % (60) de la población en estudio que recibe terapia biológica el 61.67 % (37) pertenecen al sexo femenino, y el 38 33% (38.33) al masculino.

CUADRO Nº 3

ARTRITIS REUMATOIDEA SEGÚN LA EDAD, EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, ETANERCEPT Y ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014

EDAD	INFLIXIMAB		ADALIMUMAB		ETANERCEPT		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%	F	%
35-40 años	1	5.00	2	10.00	2	10.00	5	8.33
41-45 años	7	35.00	4	20.00	3	15.00	14	23.33
46-50 años	8	40.00	10	50.00	7	35.00	25	41.67
51-55 años	1	5.00	2	10.00	4	20.00	7	11.66
56-60 años	1	5.00	1	5.00	1	5.00	3	5.01
61-65 años	1	5.00	1	5.00	3	15.00	5	8.33
66-70 años	1	5.00	0	0.00	0	0.00	1	1.67
TOTAL	20	100.00	20	100.00	20	100.00	60	100.00

Fuente: Encuesta

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Del 100.00 % (60) de la población en estudio que recibe terapia biológica el 41.67% (25) corresponde al rango de edad comprendido entre los 46 y 50 años y el 23.33% (14) a la edad entre 41 y 45 años , y el 1.67% a la edad comprendida entre 66 y 70 años.

CUADRO Nº 4

**REMISIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ENTRE INFLIXIMAB,
ADALIMUMAB, ETANERCEPT SEGÚN SCORE DAS 28, EN LOS
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL
MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE
EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014**

REMISIÓN DAS 28 <2.6	INFLIXIMAB		ADALIMUMAB		ETANERCEPT		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%	F	%
SI	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
NO	20	33.33	20	33.33	20	33.34	60	100.00
TOTAL	20	33.33	20	33.33	20	33.34	60	100.00

Fuente: Encuesta y registro de Score DAS28

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Del 100.00 % (60) de la población en estudio que recibe terapia biológica a base de infliximab, adalimumab, etanercept, el 0.00 (0) ninguna persona logró remisión de la enfermedad, según score DAS 28.

CUADRO Nº 5

VALORES DE LA VSG AL INICIO, A LOS TRES Y SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, ETANERCEPT, EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014

Valores de VSG	INFLIXIMAB						ADALIMUMAB						ETANERCEPT					
	Inicio		Tercer mes		Sexto mes		Inicio		Tercer Mes		Sexto mes		Inicio		Tercer mes		Sexto mes	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
11-15 mm/hr	1	5.00	0	0.00	11	55.00	0	0.00	0	0.00	9	45.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
16-20 mm/hr	2	10.00	3	15.00	4	20.00	12	60.00	14	70.00	5	25.00	12	60.00	7	35.00	8	40.00
21-25 mm/hr	4	20.00	4	20.00	5	25.00	7	35.00	5	25.00	2	10.00	6	30.00	9	45.00	6	30.00
26-30 mm/hr	5	25.00	11	55.00	0	0.00	1	5.00	1	5.00	1	5.00	2	10.00	4	20.00	2	10.00
31-35 mm/hr	8	40.00	2	10.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	10.00	0	0.00	0	0.00	2	10.00
36-40 mm/hr	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	5.00	0	0.00	0	0.00	2	10.00
TOTAL	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100

Fuente: Encuesta y registro de Score DAS 28

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Del 100.00 %(20) de la población en estudio que recibe terapia biológica con infliximab el 40.00% (8) tuvo valores de VSG en un rango comprendido entre 31-35 mm/hr, para el tercer mes el 55.00%(11) valores comprendidos en un rango de 26-30 mm/hr VSG, al sexto mes el 55.00% (11) poseía valores en un rango de 11-15mm/hr.

Los pacientes que entraron en el estudio con adalimumab, al inicio del estudio el 60.00% (12) tenía valores de VSG comprendidos en el rango de 16-20 mm/hr, al tercer mes del estudio el 70%(14) presentó valores de VSG en un rango de 16-20 mm/hr, al sexto mes el 45.00% (9) presentó valores de VSG entre 11-15mm/hr.

Los pacientes que recibieron tratamiento biológico a base de etanercept el 60.00%(12) posee valores de VSG en el rango de 16-20mm/hr para el tercer mes el 45.00%(9) valores entre 21-25 mm/hr, al sexto mes el 40.00%(8) VSG de 16-20 mm/hr.

CUADRO Nº 6

SÍNTOMAS DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÒGICO CON INFILIXIMAB, ADALIMUMAB Y ESTANERCEPT, QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 DE ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014

SINTOMAS Y SIGNOS	INICIO				SEIS MESES				TOTAL	
	SI		NO		SI		NO			
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Dolor articular	60	100.00	0	0.00	32	53.33	28	46.67	60	100.00
Tumefacción articular	40	66.67	20	33.33	26	43.33	34	56.67	60	100.00
Rigidez articular	60	100.00	0	0.00	15	25.00	45	75.00	60	100.00
Deformidad articular	50	83.33	10	16.67	50	83.33	10	16.67	60	100.00
Fiebre	2	3.33	58	96.67	0	0.00	60	100.00	60	100.00
Malestar general	3	5.00	57	95.00	0	0.00	60	100.00	60	100.00

Fuente: Encuesta

Elaborado por: Gabriela Amay

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Del 100.00 % (60) de la población en estudio que recibe terapia biológica a base de infliximab, adalimumab, etanercept, el 100.00% (60) al inicio del estudio presenta dolor articular al igual que rigidez articular; fiebre es el signo menos frecuente el 3.33% (2), a los seis meses de haber recibido terapia biológica presenta el 53.33% (32) dolor articular y rigidez articular el 25.00% (15).

7. DISCUSIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es la forma más común de artritis autoinmune y produce gran discapacidad, es una patología que varía mucho en cuanto a la sintomatología y los resultados que presenta la persona que la padece al tratamiento; a pesar de ello, avances en el tratamiento han posibilitado la detención o al menos la desaceleración del avance del daño articular.

Actualmente se dispone de terapias biológicas, las mismas que han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen de AR.

En la presente investigación se determinó que el infliximab es el tratamiento biológico con mejor eficacia terapéutica ya que logró el 75.00% de actividad leve según Score DAS 28, frente al 55.00% de actividad leve del adalimumab y el 30.00% del etanercept; a nivel mundial se han realizado estudios en donde se compara la eficacia terapéutica de estos biológicos con un placebo encontrándose entre esos el estudio titulado “Eficacia terapéutica de infliximab: anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de artritis reumatoide”, cuyos autores son Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M, publicada en el año 2010; en 101 pacientes con AR activa durante 26 semanas, concluyen que del 60% de los pacientes que reciben infliximab, el 20.00% logra respuesta a tratamiento con modificación de número de articulaciones dolorosas, tumefactas y disminución de valores de VSG a las 12.6 semanas, logrando eficacia y buena tolerancia a dosis de 3 y 10 mg/kg; siendo superior el porcentaje de mejoría según score DAS 28 en la población estuda que es del 75%; en otro estudio realizado por Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P, cuyo título es “Infliximab (anti-factor de necrosis tumoral alfa anticuerpo monoclonal quimérico) versus placebo en pacientes con artritis reumatoide que recibieron metotrexato concomitante: un ensayo aleatorizado de fase III. Realizado en el año 2009 en 428 pacientes con diagnóstico de AR activa , llegan al siguiente resultado a las 30 semanas que el infliximab a dosis de

3mg/kg-10 mg cada 4 u 8 semanas tiene una mejoría del 29 al 31% en comparación al 5% de mejoría con relación al placebo, valor inferior al logrado por el infliximab en el presente estudio a los 6 meses. Además una revisión sistemática acerca de infliximab en el tratamiento de artritis reumatoide temprana de autoría de Du sartenes M, GabayC, FinckhA, en 240 pacientes determinan que el infliximab logra mejoría de sintomatología y retrasa la destrucción articular en el 58% a un 80% de los pacientes después de un año de seguimiento en tratamiento con infliximab en comparación con el placebo que logra del 18% y 50% de mejoría, lo que se relaciona con el porcentaje de mejoría lograda por el infliximab a los seis meses que es del 75.00% en la población estudiada.

En un estudio titulado “Adalimumab, anticuerpo monoclonal completamente humanizado, en el tratamiento de la artritis reumatoide” de autoría de Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK, realizada en el año 2011 en donde se observaron 271 pacientes con AR activa los mismos que recibieron 40mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas, a las 24 semanas se determina que el adalimumab logra una respuesta del 26.9% a dosis de 40mg que fue estadísticamente mayor que con placebo en donde se logró modificación de la enfermedad en un 4.8%; en el presente estudio la mejoría lograda por el adalimumab es superior a la del estudio citado anteriormente ya que logra actividad leve de la enfermedad según Score DAS 28 en el 55.00% a los seis meses; en otro estudio realizado por Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, Teoh LS, Velagapudi RB, Noertersheuser PA, Granneman GR, Fischkoff SA, Chartash EK titulado “Eficacia, farmacocinética, seguridad y evaluación de adalimumab, un anticuerpo monoclonal plenamente humanizado, en adultos con artritis reumatoide en comparación con metotrexato” en el año 2009, durante 30 semanas en una población de 60 pacientes con AR activa, se establece que el 62.1% de la población en estudio presenta mejoría de su calidad de vida y se modifica sintomatología de artritis reumatoide, siendo un porcentaje de mejoría mayor que el logrado por el adalimumab en este estudio que es del 55.00%. Además en un estudio realizado por Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC,

Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, Schattenkirchner M, Emery P, Burmester GR, Zeidler H, Moutsopoulos HM, Beck K, Kupper H; titulado “Eficacia y Seguridad de adalimumab anticuerpo monoclonal alfa completamente humano (D2E7) en Pacientes con artritis reumatoide” por un tiempo de 12 semanas en donde se compara terapia con adalimumab versus placebo en 284 pacientes que fueron asignados al azar para recibir adalimumab sin FARME concomitante, se concluye que el anticuerpo monoclonal alfa adalimumab mejora significativamente los signos y síntomas de AR en el 50.7% versus el 10% de mejoría con el placebo, el adalimumab dado como monoterapia a pacientes con AR producen una respuesta rápida, sostenida y segura, bien tolerada, sin limitantes de la dosis, ni efectos secundarios; porcentaje inferior al obtenido en la investigación en donde a los seis meses el adalimumab logra el 55.00% de actividad leve según score DAS 28.

A si mismo se han publicado ensayos controlados aleatorizados como el titulado “Etanercept como terapia en la artritis reumatoide”, cuya autoría pertenece a Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone CE, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME, realizado en trece centros de América del Norte en 234 pacientes con artritis reumatoide activa que tuvieron una respuesta inadecuada a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se evalúa respuesta a los 3 y 6 meses; se determina que el etanercept reduce significativamente la actividad de la enfermedad logrando a los 3 meses a dosis de 25mg el 40% de mejoría frente al 5% del placebo; a los 6 meses, el 59% y 11% respectivamente, la reducción de articulaciones dolorosas e inflamadas a los 3 y 6 meses fue 56% y 47% frente al 6% y el 7% en el grupo placebo; en relación con la investigación realizada los pacientes que recibieron tratamiento biológico a base de etanercept el 70.00% tuvo actividad moderada y el 30.00% actividad severa según score DAS 28, al cabo de seis meses de tratamiento presentan el 30.00% actividad leve, el 50.00% actividad moderada y actividad severa el 20.00%; siendo del 30.00% la mejoría que se logra a los 6 meses de administración de etanercept, porcentaje inferior al logrado en el estudio citado anteriormente.

En la presente investigación se determinó que la artritis reumatoidea afecta en un 61.67 % al sexo femenino, y el 38.33% al masculino; además que la edad en la que se presenta con mayor frecuencia con el 41.67% es la comprendida entre los 46 y 50 años. En la revista colombiana de reumatología en el volumen 7 n 2, en el año 2014, se publica artículo titulado Epidemiología e Impacto de la Artritis Reumatoide en donde se cita que la AR se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años, con un pico para mujeres entre los 45 y 54 años, mientras que en hombres se observa un aumento progresivo con la edad. Mauricio Abello Banfi. Barranquilla. En una tesis previa la obtención de título de Médico traumatólogo publicada en el año 2013 , cuyo Autor es Pablo Victores Pinkay, titulada Artritis reumatoide en pacientes de 30 a 60 años de edad que acuden a consulta externa de traumatología en el hospital Rafael Rodríguez Zambrano de la ciudad de Manta durante enero del 2012 a diciembre del 2012, se determina que la AR predomina en el sexo femenino con una relación de 4-1 con 87%, algo mayor que lo reportado en la literatura que establece una relación de 3-1. (Reumatología, 2010)

Ninguno de los biológicos estudiados según el Score DAS 28 logró remisión de la AR; además se determinó los valores de VSG con infliximab el 40.00% tuvo valores de VSG en un rango comprendido entre 31-35 mm, para el tercer mes el 55.00% valores comprendidos en un rango de 26-30 mm VSG, al sexto mes el 55.00% poseía valores en un rango de 11-15mm. Con adalimumab, al inicio del estudio el 60.00% tenía valores de VSG comprendidos en el rango de 16-20 mm, al tercer mes del estudio el 70% presentó valores de VSG en un rango de 16-20 mm, al sexto mes el 45.00% presento valores de VSG entre 11-15mm. Etanercept el 60.00% posee valores de VSG en el rango de 16-20mm para el tercer mes el 45.00% valores entre 21-25 mm, al sexto mes el 40.00% VSG de 16-20 mm. No existen estudios que evalúen según Score DAS 28 remisión de la AR ni a nivel mundial, nacional, ni local, ni que realicen medición de VSG en tratamiento de artritis reumatoide.

La sintomatología más frecuente que presentan los pacientes con artritis reumatoidea son dolor articular y rigidez matutina con un 100.00% al cabo de

seis meses el dolor se presenta en el 53.33% y la rigidez matutina en el 25.00%, en la tesis antes mencionada cuyo autor es Pablo Victores Pinkay, se determina que los signos y síntomas que se presentan en los pacientes son dolor articular y edema en el 60% de la población estudiada y que existe disminución considerable de sintomatología al final de estudio presentándose en el 30%.

8. CONCLUSIONES

Al finalizar el presente estudio investigativo concluyo así:

1. El infliximab es el tratamiento biológico con mejor eficacia terapéutica ya que logró el 75.00% de actividad leve según Score DAS 28, frente al 55.00% de actividad leve del adalimumab y el 30.00% del etanercept.
2. La artritis reumatoidea afecta en un 61.67 % al sexo femenino, y el 38.33% al masculino.
3. La edad afectada con mayor frecuencia por artritis reumatoidea con el 41.67% es la comprendida entre los 46 y 50 años.
4. Ninguno de los biológicos estudiados según Score DAS-28 logró remisión de la artritis reumatoidea.
5. Se determinó los valores de VSG con infliximab; el 40.00% tuvo valores de VSG en un rango comprendido entre 31-35 mm, para el tercer mes el 55.00% valores comprendidos en un rango de 26-30 mm VSG, al sexto mes el 55.00% poseía valores en un rango de 11-15mm.
Con adalimumab , al inicio del estudio el 60.00% tenía valores de VSG comprendidos en el rango de 16-20 mm, al tercer mes del estudio el 70% presentó valores de VSG en un rango de 16-20 mm, al sexto mes el 45.00% presentó valores de VSG entre 11-15mm.
Etanercept el 60.00% posee valores de VSG en el rango de 16-20mm para el tercer mes el 45.00% valores entre 21-25 mm, al sexto mes el 40.00% VSG de 16-20 mm.
6. La sintomatología más frecuente que presentaron los pacientes con artritis reumatoidea son dolor articular y rigidez matutina con un 100.00%, luego de seis meses de tratamiento biológico el dolor se presenta en el 53.33% y la rigidez articular en el 50.00%.

9. RECOMENDACIONES

Al concluir la presente investigación recomiendo que:

- A las autoridades del Hospital del IESS de Loja, fundamentalmente al Director Médico se recomienda concienciar a la población en general, incluidos, familiares y amigos cercanos del enfermo; a través de charlas en las cuales se aborde ampliamente el tema sobre Artritis Reumatoidea, para lograr un apoyo integral para el paciente que padece la enfermedad.
- Es deber del médico educar al paciente sobre la naturaleza de su enfermedad, indicándole que el tratamiento que puede ser dificultoso y prolongado, sus resultados pueden no ser predecibles.
- Informar a los pacientes con esta patología que no deben abandonar el tratamiento biológico, además dado que es una enfermedad autoinmune dar a conocer que pueden padecerlo otros familiares.
- El Médico que presta atención a estos pacientes debe sugerir el tratamiento Psicológico, a parte del Reumatológico, para contribuir a que estos pacientes puedan asumir y vivir con su enfermedad; integrándose sin prejuicios en la sociedad.
- No se ha demostrado que ningún medicamento es más eficaz que el metotrexato, sin embargo de acuerdo al estudio realizado el infliximab es el biológico de segunda elección en el tratamiento de artritis reumatoide.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Mestanza-Peralta M, Z.-S. C., & Armijos, R. (2009). Relevance of Rheumatic Diseases in A rural Community in Ecuador. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* , 12 (4:S6).
- Reumatología, S. E. (2010). Retrieved 20 de 04 de 2014 from <http://www.reumatologiaecuador.com/archivos/guias-de-reumatologia.pdf>
- Primer consenso latinoamericano sobre el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide por las Asociaciones Latinamericanas de Reumatología. (2009). *Rheumatology* , 45 (2).
- Reumatoidea., M. D. (2010). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Santiago: Minsa N°52:
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/7222c0667849b8f8e04001011f016146.pdf>
- Virginia Ruiz Esquinde, S. R. (2012). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Tabaco y otros factores ambientales para artritis reumatoidea:
http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/96412/VRET_TESIS.pdf?sequence=1
- al., M. A. (2009). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* , 43 (30-7).
- Pk., S. M. (2010). The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* , 42 (10071-9).
- JA., N. J. (2011). Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and te pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* , 329 (466-71).
- S., B. E. (2010). Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden a case-control study. . *Scand J Rheumatol* , 39 (454-60).

- L., B. C. (2010). Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*, 64 (1588-94).
- E. MARTÍN ALCALDE, S. C. (2009). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Nuevas perspectivas en el tratamiento de artritis reumatoidea: <http://www.sefh.es/fh/2003/n6/5.pdf>
- Neira F., O. J. (2009). *Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. Rev. Soc. Esp. Dolor [revista en la Internet]. 2006 Nov [citado 2014 Mayo 27] ; 13(8): 561-566. Disponible en: http://scielo.isc.* Retrieved 24 de 04 de 2014 from Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Rev. Soc. Esp.* : http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462006000800008&script=sci_arttext
- Médico., D. (<Http://www.diariomedico.com/reumatología>).
- Grigor C, C. H. (2009). Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (The TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *364(9430)* (263-269).
- EL., M. (2010). Current treatment strategies for rheumatoid arthritis *Mayo Clin Proc.* 75 (69-74).
- Harrison BJ, S. D. (2010). Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *. Br. J Rheumatol*, 35 (10096-1100).
- Rheumatoid, A. C. (2012). Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.*, 46 (328-46).
- Reumatología, S. E. (n.d.). *Qué es el Infliximab.* Retrieved 24 de 04 de 2014 from *Qué es? El Infliximab:* <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/33.pdf>
- Agency, E. M. (2013). Retrieved 24 de 04 de 2014 from FICHA TECNICA O RESUMEN DEL PRODUCTO: INFILIXIMAB:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=INFLIXIMAB+&btnG=Search&mid=>

AGENCY, E. M. (2013). Retrieved 24 de 04 de 2014 from ADALIMUMAB:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

Reumatología, S. E. (2013). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Qué es? El Adalimumab: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/45.pdf>

Vademecum.es. (n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Adalimumab:
<http://www.vademecum.es/principios-activos-adalimumab-l04ab04>

Vademecum. (n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Adalimumab:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a084.htm>

Vademecum.es. (n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Adalimumab:
<http://www.vademecum.es/principios-activos-adalimumab-l04ab04>

María Soledad Quezada, M. G. (2009). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Centro Nacional de Información de Medicamentos. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Universidad de Costa Rica :
<http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed4.pdf>

Vademecum. (n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Etanercept:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e046.htm>

Vademecum.es. (n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Eanercept:
<http://www.vademecum.es/principios-activos-etanercept-l04ab01>

Fransen J, S. G. (2013). PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003;49, (5S): 214-224. , 49, (5S) (214-224).

Reumatología, S. E. (2010). *Guía práctica de práctica clínica para el Manejo de la Artritis reumatoide*. Retrieved 24 de 04 de 2014 from Guía de práctica clínica para el manejo de Artritis Reumatoide:

http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Evaluacion/Menu4_Evaluacion_AR_IV1.php

(n.d.). Retrieved 24 de 04 de 2014 from Humira-Adalimumab: http://www.medicamentosplm.com.co/productos/humira_solucion_inyectable.htm

Fomin, I., Caspi, D., Levy, V., Varsano, N., Shalev, Y., Paran, D., et al. (2010). Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF α blockers. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(2), 191-194.

Elkayam, O., Paran, D., Caspi, D., Litinsky, I., Yaron, M., Charboneau, D., et al. (2012). Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clinical infectious diseases*, 34(2), 147-153.

Rab, M. (2012). Antibody response to pneumococcal polysaccharide ... Retrieved from <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/ebo.12.6>.

Van Assen, S., Elkayam, O., Agmon-Levin, N., Cervera, R., Doran, M., Dougados, M., et al. (2011). Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*, 10(6), 341-352.

Rahier, J., Moutschen, M., Van Gompel, A., Van Ranst, M., Louis, E., Segaert, S., et al. (2010). Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology*, 49(10), 1815-1827.

Suarez, J. F. R. REVISTA DE REUMATOLOGÍA Antimalaricos en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

ANEXOS

ANEXO Nº 1

FOTOGRAFÍA DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ LA TESIS



Hospital *Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso*, del IESS Loja.

Dirección: Loja, Ibarra entre Tarqui y Santo Domingo de los Colorados.

Teléfono: 2570214

ANEXO Nº 2

Loja, Enero del 2014

DR. Nelson Samaniego Idrovo
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL IEES LOJA
Ciudad.

De mis consideraciones:

Yo, Gabriela Natali Amay Sánchez, con cédula de ciudadanía 1104246960 estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Loja; me dirijo a usted muy comedidamente, deseándole éxitos en el desempeño de sus funciones; el motivo de la presente es para solicitarle se me permita la recolección de datos para la elaboración de la Tesis previo grado de Médico General cuyo tema es: **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IEES DE LOJA, DESDE EL 29 ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014”**

Por la atención prestada y esperando una respuesta positiva desde ya antelo mi sincero agradecimiento.

Atentamente

.....
Gabriela Natali Amay Sánchez

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
COORDINACIÓN CARRERA DE MEDICINA

Dr. E. Celi O.
Favry (6)
27 Jul 2014

MEMORÁNDUM Nro. 0725 CCM-ASH-UNL

PARA: Dr. Nelson Samaniego
DIRECTOR MEDICNO DEL HOSPITAL DEL SEGURO IESS - LOJA

DE: Dr. Patricio Aguirre Aguirre
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 28 de Abril 2014

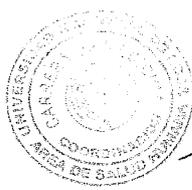
ASUNTO: Solicitar autorización para recolección de datos en Trabajo de Investigación

Con un coral saludo me dirijo a usted, con la finalidad de solicitarle muy comedidamente su autorización, a fin de que la Srta. Gabriela Nataly Amay Sánchez, estudiante del X Módulo de la Carrera de Medicina, pueda recolectar datos del Área de Consulta Externa Servicio de Reumatología, para su trabajo de Investigación: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPTO, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL IESS -LOJA

Por la atención que se digne dar a la presente le expreso mi sincero agradecimiento.

Atentamente,


Dr. Patricio Aguirre Aguirre
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICINA
DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA - UNL

5-05-2014


C.c.- Archivo
Ala.

DIRECCIÓN MEDICA
Recibido en Secretaría
IESS HOSPITAL DEL IESS-LOJA
Por: S. Rojas
Fecha: 30-abr-14-2014
Hora: 11:45

ANEXO N° 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,....., con número de cédula N°....., en plena capacidad de decisión, acepto libremente y bajo responsabilidad personal participar en el estudio cuyo tema es: **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB , ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014”**

Para que se utilice mi encuesta e historia clínica médica para la recolección de información necesaria.

Firma:

.....

ANEXO Nº 4



“UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA”

Área de la Salud Humana

FICHA DEL PACIENTE

“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA ENTRE INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MANUEL YGNACIO MONTEROS VALDIVIESO DEL IESS DE LOJA, DESDE EL 29 ENERO AL 29 DE JULIO DEL 2014”

Fecha:

ANAMNESIS

DATOS FILIACIÓN:

- Nombres y Apellidos: _____
- Edad: _____
- Sexo: MASCULINO () FEMENINO ()
- Estado Civil: Soltero () Casado () Viudo () Divorciado ()
Unión Libre ()
- Lugar de Nacimiento: _____
- Lugar de Residencia: _____
- Instrucción: _____
- Ocupación: _____
- Religión: _____

DAS 28: _____

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

- Peso:
- Talla:
- IMC:

VALORES NORMALES	PACIENTE
BAJO PESO: menos de 18,5	
NORMAL: 18.5 – 24.99	
SOBREPESO: 25 – 29.99	
OBESO I: 30 – 34.9	
OBESO II: 35 – 39.9	
OBESO III: MÁS DE 40	

- Antes de que le diagnostiquen la enfermedad realizaba ejercicio:
SI () NO ()

Qué tipo de ejercicio realizaba.

Caminar	
Trotar	
Aeróbicos	
Basketball, Futbol, Voleyball	
Otros	

Con qué frecuencia realizaba ejercicio.

Siempre	
Con frecuencia	
Casi nunca	
Nunca	

- Se ha sentido deprimido en los últimos días:
SI () NO ()

- Se ha realizado alguna vez exámenes de:

Alternativa	Si	No
Colesterol		
Triglicéridos		
Proteínas en orina		
Pruebas de función tiroidea		

En caso de haberse realizado cual fue el resultado:

NORMAL () ANORMAL ()

- Hace que tiempo le diagnosticaron la enfermedad

Hace menos de un año	
Hace un año	
Hace 2 años	
Hace 3 años	
Hace 4 años	
Hace 5 años	
Más de 5 años	

- Con el tratamiento que Ud. recibe se mantiene controlado su padecimiento.

SI () NO ()

ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES

- Algún familiar cercano a usted ha sido diagnosticado de Artritis reumatoidea.

Si () No ()

- Qué grado de afinidad tiene con este familiar

Madre o Padre	
Hermanos	
Tíos	
Abuelos	

ANTECEDENTES PERSONALES DEL PACIENTE

- Posee el paciente antecedente o diagnostico actual de otra enfermedad.

Si () No ()

- Recibe alguna medicación.

Si () No ()

- Cuál.....

TRATAMIENTO PRESCRITO

Que medicamento recibe para la Artritis reumatoidea:

INFLIXIMAB () ADALIMUMAB () ETANERCEPT ()

CONTROLES

DAS 28:

TRES

MESES

.....
.....
.....

SEIS MESES

.....
.....
.....

ANEXO Nº 5

REGISTRO DE DATOS PARA CÁLCULO DE SCORE DAS 28

Nombre:			
Edad:			
Fecha:			
VARIABLE	INICIO	TRES MESES	SEIS MESES
Número de articulaciones dolorosas			
Número de articulaciones tumefactas			
Valor de VSG			
Valoración general de la enfermedad			
Valor de cálculo de Score DAS 28			

FÓRMULA PARA CÁLCULO DE SCORE DAS -28:

$$DAS28 = 0,56(\sqrt{NAD28}) + 0,28(\sqrt{NAT28}) + 0,70(\ln VSG) + 0,014 (EGP)$$

11. ÍNDICE

CERTIFICACIÓN	ii
AUTORÍA	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN	iv
AGRADECIMIENTO	vi
DEDICATORIA.....	v
1. TITULO:	1
2. RESUMEN	2
SUMMARY	3
3. INTRODUCCIÓN	4
4. REVISIÓN DE LA LITERATURA	6
4.1 ARTRITIS REUMATOIDEA.....	6
4.1.1. Definición	6
4.1.2. Epidemiología	6
4.1.3. Impacto Social	6
4.1.4. Etiología	7
4.1.5. Patogenia.....	14
4.1.6. Manifestaciones Clínicas	16
4.1.7. Diagnóstico	16
4.1.8. Tratamiento.....	17
4.1.8.1. Tratamiento farmacológico de inicio de la Artritis Reumatoide .	18
4.1.8.2. Fármacos modificadores de la enfermedad.....	19
4.1.8.2.1. Hidroxicloroquina	19
4.1.8.2.1. Agentes Biológicos	20
4.1.8.2.1.1. INFLIXIMAB (Reumatología, Que es el infliximab)	21
4.1.8.2.1.1.1. Mecanismo de acción	21
4.1.8.2.1.1.2. Estudios toxicológicos	22

4.1.8.2.1.1.3. Posología.....	22
4.1.8.2.1.1.4. Contraindicaciones	23
4.1.8.2.1.1.5. Reacciones adversas	23
4.1.8.2.1.2. ADALIMUMAB (Agency, 2013).....	24
4.1.8.2.1.2.1. Mecanismo de acción	24
4.1.8.2.1.2.2. Farmacocinética	24
4.1.8.2.1.2.3. Estudios toxicológicos	25
4.1.8.2.1.2.4. Posología.....	25
4.1.8.2.1.2.5. Contraindicaciones	25
4.1.8.2.1.2.6. Interacciones	25
4.1.8.2.1.2.7. Efectos secundarios	26
4.1.8.2.1.3. ETANERCEPT.....	26
4.1.8.2.1.3.1. Mecanismo de acción	27
4.1.8.2.1.3.2. Farmacocinética	27
4.1.8.2.1.3.3. Estudios toxicológicos	28
4.1.8.2.1.3.4. Posología.....	28
4.1.8.2.1.3.5. Contraindicaciones	28
4.1.8.2.1.3.6. Interacciones	29
4.1.8.2.1.3.7. Reacciones Adversas	29
4.2. DAS 28.....	30
4.2.1 Índice de actividad de la enfermedad: DAS 28.	30
5. MATERIALES Y MÉTODOS	32
6. RESULTADOS.....	34

CUADRO N° 1	34
CUADRO N° 2	36
CUADRO N° 3	37
CUADRO N° 4	38
CUADRO N° 5	39
CUADRO N° 6	41
7. DISCUSIÓN	42
8. CONCLUSIONES	47
9. RECOMENDACIONES	48
10. BIBLIOGRAFÍA	49
11. ANEXOS	53
ANEXO N° 1	53
ANEXO N° 2.....	54
ANEXO N° 3.....	56
ANEXO N° 4	57
ANEXO N° 5	61
ANEXO N° 6	62
ÍNDICE	63