



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA
CON LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS EN
EL HOSPITAL DEL IESS-LOJA DURANTE EL PERIODO
NOVIEMBRE 2012 A ABRIL DEL 2013”

*TESIS DE GRADO PREVIA A
LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO: MÉDICO
GENERAL.*

AUTOR:

ROBINSON IVÁN LLANES SARANGO.

DIRECTORA:

DRA. ELVIA RUIZ.

LOJA-ECUADOR

2014

CERTIFICACIÓN

Dra. Elvia Ruiz B.

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA HUMANA DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA.

CERTIFICO:

Después de haber dirigido, asesorado y revisado el desarrollo de la presente investigación en tal virtud, autorizo la presentación cuyo tema es: **“Evolución clínica de la Artritis Reumatoidea con la administración de agentes biológicos en el Hospital del IESS-Loja durante el periodo noviembre 2012 a abril del 2013”**

Realizado por el Sr. Robinson Iván Llanes Sarango, el mismo que se ajusta a las Normas Reglamentarias de la Universidad Nacional de Loja.



Dra. Elvia Ruiz B.
DIRECTORA DE TESIS

AUTORÍA

Yo, Robinson Iván Llanes Sarango, declaro ser el autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional- Biblioteca Virtual.

Autor: Robinson Iván Llanes Sarango

Firma: 

Cedula: 1104219025

Fecha: Octubre – 2014

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.

Yo, Robinson Iván Llanes Sarango, declaro ser autor de la tesis titulada: "EVOLUCIÓN CLINICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA CON LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS EN EL HOSPITAL DEL IESS-LOJA DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2012 A ABRIL DEL 2013" como requisito para optar el grado de Medico 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 Repositorio 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 un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los trece días del mes de Octubre del dos mil catorce, firma el autor.

Firma:



Autor: Robinson Iván Llanes Sarango.

Cedula: 1104219025

Dirección: Urb. La Cuadra, Calle Machala y Catarama, N ° 11-97 Correo Electrónico: robinson.ivan@hotmail.es / md.robinsonivan@gmail.com

Teléfono: Casa. 072561988 Celular. 0998664516

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Directora de Tesis: Dra. Elvia Ruiz.

Tribunal de Tesis: Dr. Raúl Pineda.

Dra. Lorena Vallejo.

Dra. Angélica Gordillo.

AGRADECIMIENTO

Mis sinceros agradecimientos hacia la Universidad Nacional de Loja, donde me he formado tanto académicamente, como moralmente, para ser una persona útil, respetuosa, honrada y que contribuya al progreso de la sociedad. Así mismo agradezco a mis docentes que supieron compartir sus conocimientos para fortalecer mi perfil académico y ser un profesional de excelencia y cumplir con las exigencias actuales de la sociedad. De manera muy especial un agradecimiento a la Dra. Elvia Ruiz B. docente del Área de la Salud Humana por la responsabilidad en la dirección del presente trabajo. Por último agradezco la apertura en el Hospital del IESS-Loja, para poder realizar el presente trabajo investigativo, y de manera muy comedida al Dr. Edgardo Celi, Reumatólogo del IESS-Loja y la Lic. Martha Cando, encargada del área de administración de biológicos.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado primeramente a Dios, padre celestial quien ha estado junto a mí en cada momento de mi vida, y me ha sabido guiar por el camino del bien y del amor hacia mi prójimo.

Así mismo, agradezco a las personas que me brindaron su apoyo de manera incondicional para la realización de este trabajo, entre los principales, mis Padres, quienes han sabido formarme y educarme, a través del ejemplo impartido, de la misma manera a mis hermanos Cristian, Gina y Karina, con los cuales he compartido mis mejores y malos momentos en el transcurso diario de la vida, por último lo dedico a toda mi Familia quienes con su apoyo incondicional, esfuerzo, esmero, y sacrificio, han contribuido al feliz término de mi carrera profesional.

1. TITULO

EVOLUCIÓN CLINICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA CON LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS EN EL HOSPITAL DEL IESS-LOJA DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2012 A ABRIL DEL 2013

2. RESUMEN.

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica degenerativa que lleva a la inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes. También puede afectar otros órganos. La causa de la artritis reumatoidea (AR) se desconoce. Se dice que es una enfermedad autoinmunitaria, porque el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error al tejido sano, se puede presentar a cualquier edad, pero es más común en mujeres de mediana edad. Las mujeres resultan afectadas con mayor frecuencia que los hombres. Los síntomas articulares pueden abarcar: rigidez matutina, que dura por más de una hora. Las articulaciones pueden sentirse calientes, sensibles y rígidas cuando no se usan durante una hora, el dolor articular a menudo se siente en la misma articulación en ambos lados del cuerpo, las articulaciones pueden perder su rango de movimiento y pueden volverse deformes.

El tratamiento actual a base de fármacos biológicos ha marcado un gran hito en su evolución, debido a que ya no solamente controlan el dolor, si no que ahora el objetivo es lograr la remisión de la enfermedad. Los fármacos biológicos están diseñados para afectar partes del sistema inmunitario que juegan un papel en el proceso patológico de la artritis reumatoidea. Actualmente encontramos que en el Hospital del IESS-Loja, para el tratamiento de la AR, existen cinco fármacos biológicos que son:

- Anti (Factor de necrosis tumoral-alfa) TNF-alfa: Adalimumab, Etarnercept, Infliximab.
- Anticuerpo monoclonal quimérico Anti CD 20: Rituximab.
- Anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL-6): Tocilizumab

Los cuales son administrados en el área de biológicos, bajo estricto control médico y de enfermería ya sea por vía subcutánea o vía intravenosa, los candidatos a recibir terapia biológica, tienen que cumplir ciertos criterios clínicos, el acceso de medicamentos biológicos al arsenal terapéutico de la AR ha marcado una notable mejoría en la evolución clínica de su enfermedad. Los pacientes con AR, atendidos en el hospital del IESS-Loja, que son sometidos a terapia biológica, han tenido favorables resultados sobre mejoría de su patología.

El presente estudio se valora mediante el DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS 28), una herramienta de clinimetría, que determina la evolución clínica de los pacientes ante la terapia biológica recibida.

ABSTRACT.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that leads to chronic degenerative inflammation of the joints and surrounding tissues. It can also affect other organs. The cause of rheumatoid arthritis (RA) is unknown. It says it's an auto immune disease, because the body's immune system mistakenly attacks healthy tissue, can occur at any age but is most common in middle-aged women. Women are affected more often than men. Joint symptoms may include: morning stiffness that lasts for over an hour. Joints may feel warm, tender, and stiff when not used for an hour, joint pain is often felt on the same joint on both sides of the body, joints may lose their range of motion and may become deformed.

Current treatment based on biological drugs marked a major milestone in its evolution, because they do not only control the pain, if not now the objective is to achieve remission. Biologic drugs are designed to affect parts of the immune system that play a role in the disease process of rheumatoid arthritis. Today we find that the Hospital del IESS-Loja, for the treatment of RA, there are five biological drugs are:

- Anti (tumor necrosis factor-alpha) TNF-alpha: Adalimumab, etanercept, infliximab.
- Anti Chimeric monoclonal antibody CD 20: Rituximab.
- Receptor monoclonal antibody inhibitor of interleukin 6 (IL-6): Tocilizumab

Which are administered in the biological area, under strict medical supervision and nursing either subcutaneously or intravenously, candidates for biologic therapy, have to meet certain clinical criteria, biological drug access to the armamentarium of the AR has made a marked improvement in the clinical course of their disease. RA patients treated at the hospital IESS-Loja, which are subjected to biological therapy, have had favorable results on improvement of their condition. The present study was assessed by the Disease Activity Score (DAS 28), clinimetry tool that determines the clinical course of patients with biological therapy received.

3. INTRODUCCIÓN.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad auto inmunitaria sistémica caracterizada por sinovitis y destrucción progresiva del cartílago articular y hueso subyacente, junto con diversas manifestaciones extraarticulares, que implica un aumento considerable de la morbilidad y el gasto sanitario. La AR afecta aproximadamente al 0,5-1% de la población adulta. A pesar de que la mayor incidencia de la artritis reumatoide se da entre los 30–50 años, aproximadamente un 20–30% de pacientes con AR se diagnostican después de los 60 años. (1)

Entendemos como “terapias biológicas” a un grupo de fármacos desarrollados en los últimos 8 a 10 años que bloquean selectivamente mediadores “clave” en el desarrollo y perpetuación de la artritis. Por regla general, todos estos fármacos son más eficaces si se administran asociados al Metotrexato, aunque algunos pueden administrarse como monoterapia. Actualmente esta terapia biológica la podemos encontrar en el Hospital del IESS-Loja, que se utiliza para el tratamiento de pacientes con AR. Los fármacos biológicos utilizados e identificados en el departamento de administración de biológicos del IESS-Loja son: Rituximab, Adalimumab, Etarnecept, Infliximab y Tolicizumumab.

Mediante investigaciones realizadas a nivel celular se adquirió el mayor conocimiento inmuno-patológico de la artritis reumatoide, donde se permitió mediante una sofisticada tecnología molecular elaborar antagonistas contra blancos específicos en diversos pasos de la inmuno patogenia de la enfermedad. Existe una amplia evidencia sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de estos agentes biológicos en diferentes escenarios clínicos de la artritis reumatoide. La introducción de estos agentes biológicos en el arsenal terapéutico ha marcado un hito en su evolución y pronóstico, por lo que este estudio tiene relevancia, ya que nos da una idea de la realidad actual e importancia de la utilización de terapias biológicas y su impacto en la evolución clínica del paciente con AR.

Es nuestro país se ha realizado estudios con el Infliximab que fue estudiado en 428 pacientes con AR que no respondieron a MXT (Estudio ATTRACT 2011). Los pacientes tenían por lo menos 6 meses de enfermedad. A las 30 semanas de tratamiento los resultados con infliximab+metotrexate fueron superiores al metotrexate solo (58% vs 20%). En estudios hospitalarios en Quito y Guayaquil,

se ha determinado que la AR afecta más a las mujeres 6.4 por cada 1 hombre, con una edad promedio de 53.6 años y una edad mínima temprana (23 años).

El trabajo investigativo tiene importancia en el ámbito de mejorar la calidad de vida de personas que poseen una patología crónico degenerativa como lo es la AR, debido a que a nivel nacional la implementación de esta nueva terapéutica es de aparición reciente, a diferencia de países desarrollados donde está medida ya se encontraba presente y aún sigue en investigación para mejorarla.

Actualmente encontramos que los índices de AR van en elevación, por lo que la terapia biológica se presenta como una nueva manera de vida, debido a que en los pacientes en que no se obtiene una remisión, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control de su actividad posible. Por ello, en ausencia de remisión, se considera que como mínimo la mejoría obtenida debe resultar en una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para: obtener un alivio sintomático significativo para el paciente; preservar su capacidad funcional tanto para sus actividades cotidianas como para mantener la capacidad laboral y su calidad de vida; conseguir retrasar o detener la lesión estructural articular, y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR.

La investigación contribuirá al personal médico a obtener mayor información sobre la terapia biológica como medida de remisión de la AR, de la misma manera beneficiara a los pacientes, utilizando los conocimientos acerca del tema con el fin de ayudar con su patología base.

Los principales objetivos del estudio realizado en el Hospital del IESS-Loja tenemos: establecer la evolución clínica mediante el DAS 28; describir las características y propiedades de los agentes biológicos usados, situación explicada en la revisión de la literatura; y por último identificar los criterios de aplicación de la terapia biológica a pacientes que presenten AR. El presente estudio es, descriptivo; transversal y prospectivo, realizado en la provincia de Loja, cantón Loja, en el hospital del IESS, en el área de Reumatología, la población estudiada fue de 200 pacientes, 154 mujeres y 46 hombres, con una relación de 4 : 1. Se recolecto datos generales directamente del registro diario de los pacientes, se observó a los pacientes al momento de la administración del biológico y fue necesaria la utilización del sistema S400, que el Software del

sistema operativo del Hospital del IESS-Loja donde consta la base de datos de las historias clínicas de los pacientes, para rescatar datos de importancia de los archivos de las historias clínicas de los pacientes, necesarios para calcular el score del DAS 28 con el que se trabajó para evaluar la evolución clínica del paciente ante el tratamiento.

Los objetivos propuestos fueron cumplidos a cabalidad dándonos resultados factibles a la acción de la terapia biológica en la población estudiada, debido a que la mayoría de los pacientes han tenido una evolución favorable en relación a su estado antes del tratamiento biológico. La evolución clínica de pacientes portadores de AR se ve influenciada por factores que constituyen el principal reto para el paciente a que cumpla a cabalidad el tratamiento, el propósito es lograr remisión de la enfermedad, tratar de disminuir las molestias y prevenir la discapacidad funcional permanente en el paciente. El conocimiento de la evolución actual de los pacientes luego de la administración de los medicamentos biológicos es de vital importancia para valorar y observar la eficacia de los mismos.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

CAPITULO I:

1.1. GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, caracterizada por manifestaciones en las articulaciones (como dolor, tumefacción y rigidez) y la presencia de síntomas generales (como cansancio, sensación de malestar, fiebre ligera, inapetencia y pérdida de peso corporal). Además, con el paso del tiempo es común la aparición de algunas manifestaciones extraarticulares, es decir, que afectan a sectores del organismo no relacionados con las articulaciones (como la piel, los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones, los ojos y la sangre).

En las fases avanzadas, y en ausencia de tratamiento, la enfermedad puede causar importantes limitaciones físicas y un marcado deterioro de la calidad de vida. La AR es mucho más frecuente en el sexo femenino que en el masculino y en general aparece en personas adultas mayores, aunque hay que tener en cuenta que puede iniciarse en cualquier etapa de la vida y afectar a cualquier persona, con independencia de la raza, el sexo y los hábitos de vida

La AR es una enfermedad frecuente y su prevalencia se encuentra entre 0.5% a 1% a nivel mundial. En estudios realizados en distintas poblaciones de América Latina, la prevalencia es del 0.5%.

Desde las fases iniciales de la enfermedad, la AR afecta de manera significativa las actividades diarias de las personas que la padecen, no sólo desde el punto de vista físico, sino también en el aspecto laboral, social, psicológico y económico.

Un 60-90% de los pacientes que la padecen tienen una evolución crónica persistente con deterioro progresivo. (2)

El tratamiento de la AR consiste en una serie de medidas generales relacionadas con el estilo de vida, fundamentalmente con el reposo y el ejercicio, junto con una terapia farmacológica en la que se emplea una amplia gama de

medicamentos. Además, en algunas situaciones se recurre a la cirugía para reducir el dolor, ampliar la movilidad o corregir una deformidad esquelética.

Lamentablemente, aún no se dispone de un tratamiento que permita curar la enfermedad. Sin embargo, en conjunto, las medidas terapéuticas disponibles no sólo permiten aliviar los síntomas, sino también mejorar de forma muy notable el pronóstico, lo que supone un impacto muy positivo en la calidad de vida de los afectados.

1.2. ETIOLOGÍA.

La etiología de la AR no se conoce por completo. Existe evidencia de la interrelación compleja entre factores ambientales y genéticos. Los mellizos mono-cigotos tienen más del 30% de índice de concordancia para el desarrollo de AR y el 80% de las personas de raza blanca con AR expresan los subtipos HLA-DR1 o DR4. Ésta y otras regiones del Complejo Mayor de Histocompatibilidad pueden conferir susceptibilidad a enfermedades más graves a través de la presentación a las células T CD4+ de un péptido artrogénico específico. (3)

Factores de riesgo

Se ha comprobado que los factores siguientes se asocian con la aparición de AR: sexo femenino, antecedentes familiares de AR, edad avanzada, exposición a los silicatos y tabaquismo. El consumo de más de tres tazas de café por día (sobre todo el descafeinado) también puede contribuir con su desarrollo. En cambio, el consumo elevado de vitamina D, té y el uso de anticonceptivos orales se asocian una disminución del riesgo de AR: Tres de cuatro mujeres con AR mejoran su enfermedad durante el embarazo, pero con frecuencia se produce la recurrencia luego del parto. Una revisión sistemática de 24 estudios no hallaron una relación entre los implantes de mama y los trastornos del tejido conectivo.(4)

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Aproximadamente en dos terceras partes de las personas que sufren esta enfermedad se inicia de una manera insidiosa (con fatiga, pérdida de apetito, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos inespecíficos) que hace muy difícil llegar a su diagnóstico. En un 10 % de los afectados, el inicio de la enfermedad puede ser brusco, con dolor e hinchazón de diversas articulaciones, principalmente las de manos, pies, muñecas, codos y tobillos, que suelen ir acompañados de fiebre, ganglios linfáticos inflamados y aumento del tamaño del bazo.

A menudo se observa que el inicio, más o menos lento y progresivo, con dolores articulares (artralgias), inflamación (artritis) y rigidez articular, principalmente al levantarse en la mañana y que suele durar más de una hora, también se acompaña de malestar general, decaimiento, febrículas y cansancio fácil. Conforme pasa el tiempo, que pueden ser meses o años, se van produciendo alteraciones de las articulaciones con deformidades y limitaciones de los movimientos. Aunque lo más característico es la afectación articular, pueden verse afectadas otras estructuras del organismo. (5)

Manifestaciones articulares

Las articulaciones son las estructuras que unen los huesos entre sí y permiten la movilidad del cuerpo. Las porciones finales de los huesos están recubiertas por los cartílagos, que permiten un rozamiento suave entre esos huesos. Con el fin de alimentar, proteger y cubrir los cartílagos, las articulaciones disponen de una membrana, llamada membrana sinovial, que las recubre saltando de un hueso a otro.

La artritis reumatoide es una enfermedad que se produce por la inflamación de la membrana sinovial de múltiples articulaciones. La inflamación de la membrana sinovial es la responsable del dolor, de la hinchazón y de la sensación de rigidez que el enfermo nota por las mañanas. Unas articulaciones se afectan más que otras, y hay algunas que casi nunca se alteran. Las articulaciones dañadas con

más frecuencia son las de muñecas, nudillos, dedos (tanto de las manos como de los pies), codos, hombros, caderas, rodillas y tobillos.

La persistencia de la inflamación de la membrana sinovial conlleva que ésta dañe al hueso en el lugar en que se fija al mismo, lo que ocasiona pequeñas muescas (erosiones). Además, la inflamación mantenida puede hacer que el cartílago adelgace y desaparezca. Con el tratamiento se puede conseguir que la inflamación de la membrana sinovial se controle, pero el daño producido en el hueso y en los cartílagos es irreparable. La sobrecarga de las articulaciones inflamadas contribuye a acelerar su destrucción.

Alteraciones extraarticulares

Las alteraciones extraarticulares que se pueden encontrar en la artritis reumatoide son muy numerosas, pudiendo afectar prácticamente a casi todo el organismo, y aunque la mayor parte se presentan con poca frecuencia, en ocasiones son muy graves. (6)

- **Nódulos reumatoideos.** En la piel pueden encontrarse los llamados nódulos reumatoideos, abultamientos duros que aparecen en zonas de roce, como son los codos, el dorso de los dedos, la parte posterior de la cabeza, la zona del talón, etc. También se localizan en el interior del organismo, aunque raramente producen lesiones de relevancia para la salud. Estos nódulos son la consecuencia de la actividad de la enfermedad y aparecen en un 20 o 30 % de las personas afectadas por la artritis reumatoide. Muchas veces desaparecen con el tratamiento, pero en ocasiones hay que operar para eliminarlos.

- **Neuritis.** Se define como neuritis a la afectación y compromiso de los nervios, que en el caso de la artritis reumatoide se localiza sobre todo en el nervio mediano, que puede estar comprimido en la muñeca debido a la inflamación del ligamento anular de la muñeca por el curso de la enfermedad. Existen otros nervios que pueden verse afectados, aunque con menor frecuencia, al igual que el nervio femoral a nivel de la articulación de la cadera o de la rodilla. Los síntomas que presentan las personas afectadas por la neuritis suelen ser

alteraciones de la sensibilidad, sensación de acorchamiento y dolor en manos y pies. Otras alteraciones son la sudoración, la frialdad de extremidades y los cambios en la piel, uñas y vello, todas ellas debidas a la afectación nerviosa del sistema autónomo.

- **Vasculitis.** En algunos pacientes pueden producirse inflamaciones de los vasos sanguíneos, tanto de las arterias como de las venas, con la consiguiente formación de úlceras en la piel o infartos peri unguales (alrededor de las uñas), sabañones o determinadas lesiones en la piel. Pero los brotes de vasculitis no tienen por qué estar correlacionados en el tiempo con la afectación articular.

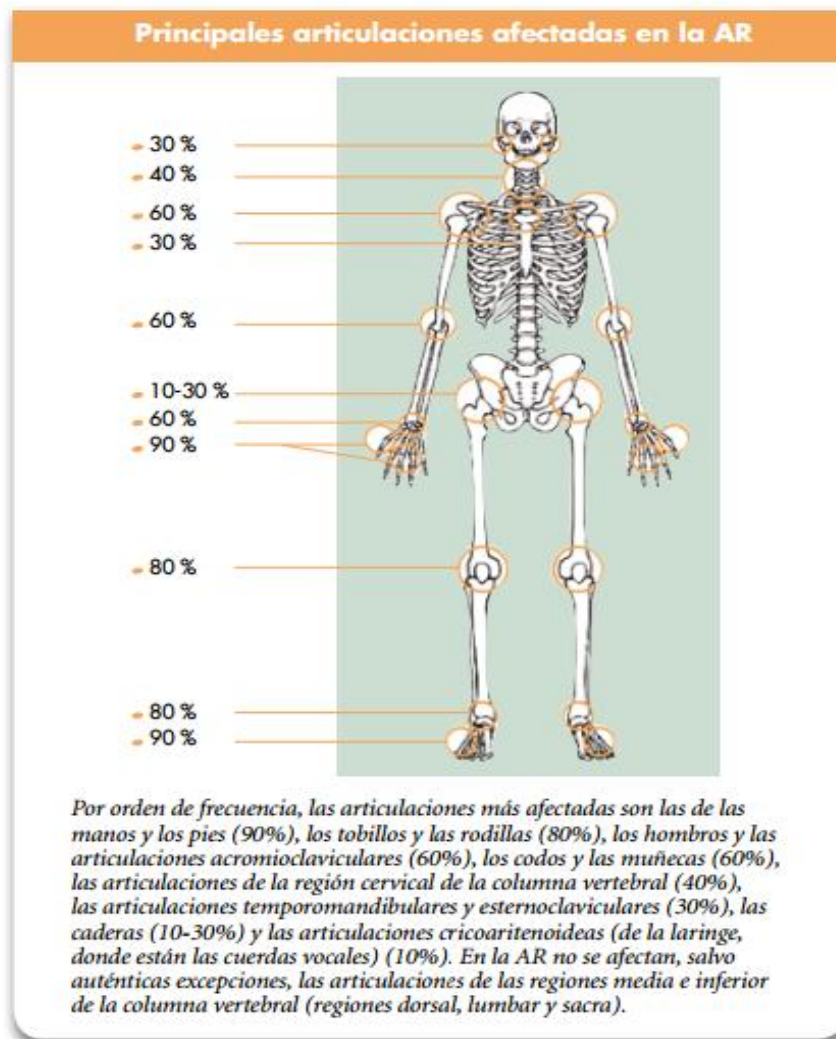
- **Síndrome de Sjögren.** La artritis reumatoide puede originar inflamación y atrofia de las glándulas productoras de lágrimas, saliva, jugos digestivos o flujo vaginal, produciéndose como consecuencia de ello sequedad ocular, falta de salivación que comporta alteraciones del gusto; debido a la falta de saliva y de secreción de los jugos gástricos, dificulta la correcta digestión.

- **Afectación ocular.** Además de la sequedad ocular producida en el síndrome de Sjögren, se pueden encontrar otras manifestaciones oculares como conjuntivitis, epiescleritis y otras.

- **Afectación cardíaca.** En el corazón, la afectación más frecuente suele aparecer en la membrana que lo recubre, el pericardio, que, debido a su inflamación, presenta un aumento del líquido que produce. Aunque es raro que esta alteración se manifieste clínicamente en los pacientes con artritis reumatoide, en cambio aparece líquido en el pericardio en un 50 % de ellos. Otras estructuras cardíacas que pueden verse afectadas son las válvulas cardíacas, principalmente la válvula aórtica, ocasionándose soplos y pudiendo facilitar a largo plazo la presencia de embolias cerebrales o en las extremidades.

- **Afectación pulmonar.** En la artritis reumatoide también puede quedar afectada la membrana que recubre el pulmón, la pleura, con aumento de producción del líquido pleural, dando dolor pleurítico, aunque sólo unas cuantas pacientes presentarán derrame pleural.

También puede verse afectado el pulmón de manera difusa, presentando un cuadro de tos seca que en ocasiones se acompaña de dificultad al respirar. (7)



Fuente: Romero Jurado, Manuel. Artritis Reumatoidea información para pacientes y familiares. España 2011. Complejo Hospitalario de Jaén, Asesor Médico de la Coordinadora Nacional de Artritis.

1.4. DIAGNÓSTICO

En la primera fase de la AR predomina el dolor y la inflamación sinovial y más pronto de lo que antes se pensaba, afecta estructuralmente al cartílago y al hueso, en forma irreversible, que a largo plazo produce el daño de las articulaciones y la consecuente discapacidad permanente.

Dentro del cuadro clínico hay datos importantes que sugieren su diagnóstico:

- Artritis periférica simétrica, con afectación de metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), carpos, metatarsfalángicas (MTF). Es muy característica la mano con aumento de volumen en MCF y con hipotrofia de músculos interóseos.
- Rigidez matutina, especialmente en manos, que es un signo indirecto de inflamación, sobre todo si dura más de una hora.
- Dolor con predominio en el reposo y mejoría con la actividad. En fases avanzadas, que pueden iniciarse en forma variable, en general entre 5 y 10 años, si no hay un buen tratamiento, podemos encontrar la típica desviación cubital en manos, deformidades de dedos en “Boutonnière” o en cuello de cisne, codos o rodillas en flexión, pies en valgo por afectación de tobillos, hallux valgus y dedos de pie en martillo. (8)

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio son un apoyo para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad. A todo paciente con AR se le debe solicitar: hemograma completo, glicemia, creatinina, enzimas hepáticas, reactantes de fase aguda: Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG).

Estudios inmunológicos como: factor reumatoideo (FR) y péptido cíclico citrulinado (CCP).

PCR y VSG son exámenes inespecíficos que marcan actividad inflamatoria y que son de utilidad en la evaluación y seguimiento de la AR. Existen otros reactantes de fase aguda como: ferritina y fibrinógeno que son menos utilizados. Si la enfermedad está muy activa algunos pacientes pueden presentar anemia leve, normocítica normocrómica propia de la AR.

El FR tradicionalmente ha sido el marcador de la enfermedad, tiene una sensibilidad aproximada del 70%, pero no es específico, puede encontrarse positivo en otras enfermedades como: Síndrome Sjögren (SS), LES, Endocarditis bacteriana, Hepatitis C, incluso en Tuberculosis. Un 5% de la

población sana puede tener títulos bajos y con la edad, después de los 50-60 años el porcentaje de positivos es mayor.

El conocimiento y la dosificación de los anticuerpos anti CCP se ha desarrollado en los últimos años y ha cobrado gran importancia. Tienen una sensibilidad semejante al FR, pero su especificidad llega hasta un 90 %. En algunos pacientes aparecen más tempranamente en la enfermedad.

Es importante mencionar que algunos pacientes pueden permanecer negativos para FR o anticuerpos anti CCP; ambos marcadores de la enfermedad. Se debe insistir que para el diagnóstico de la enfermedad es predominantemente el punto de vista clínico. Otros auto anticuerpos también pueden estar presentes con títulos bajos como: anticuerpos antinucleares, anti Ro y La, pero no son específicos.

La AR por ser una enfermedad sistémica también puede afectar otros órganos, entonces los pacientes deben ser evaluados integralmente para descartar compromiso extraarticulares en: ojos, vasos sanguíneos, pulmón, riñón, etc. (9)

ESTUDIOS DE IMÁGENES

- **Radiografía simple:** Deben realizar radiografías de manos y pies, en posición anteroposterior y columna cervical, anteroposterior, lateral neutra y en máxima flexión y radiografía de tórax.

Durante el seguimiento y control de los pacientes se deben repetir las radiografías de las articulaciones comprometidas por lo menos una vez al año.

Las erosiones pueden aparecer entre 15 y 30% de los casos durante el primer año de la enfermedad, pudiendo llegar hasta el 75% a los dos años. Estudios radiográficos también deben ser solicitados en caso de que exista compromiso

de otras articulaciones, a medida que aumenta la duración de la enfermedad se incrementa el daño radiológico que es paralelo a la discapacidad

- **Ultrasonografía:** es un método relativamente nuevo en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas y su conveniencia para el diagnóstico de AR está en evaluación. Su utilidad principal radica en encontrar sinovitis ocultas o de difícil determinación como puede ocurrir en las pequeñas articulaciones de la mano y distinguir tendinopatía de tendosinovitis. Tiene amplia disponibilidad, pero es operador dependiente y requiere un buen entrenamiento para su interpretación.

- **Resonancia magnética:** también es un método relativamente nuevo en la evaluación y diagnóstico de la AR. Hay estudios que sugieren su utilidad para detectar erosiones tempranas no detectadas por radiografía simple. Su desventaja es el costo, la poca disponibilidad y que también se requieren profesionales entrenados para su adecuada interpretación. (10)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL ACR

Estos fueron diseñados con propósitos epidemiológicos y de investigación, pueden ser aplicados a un individuo si están presentes durante por lo menos 6 semanas, debiendo reunir al menos 4 de los 7 criterios:

1. Rigidez matutina de más de una hora de duración, antes de la máxima mejoría, durante al menos 6 semanas.
2. Artritis de 3 o más áreas o regiones durante al menos 6 semanas consecutivas, observado por un médico, derecho o izquierdo: IFP, MCF, muñeca, codo, rodilla, tobillo y MTF.
3. Tumefacción articular o derrame articular en carpo, MCF o IFP durante al menos 6 semanas.

4. Tumefacción articular o derrame articular simétricos de las articulaciones referidas en el punto 2, durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico.
5. Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, comprobado por un médico.
6. Presencia de FR en suero detectado por un método que sea positivo en menos del 5% de la población control.
7. Evidencia radiográfica en las manos o en los carpos de erosiones articulares u osteopenia en las articulaciones afectadas.

Estos criterios tienen una sensibilidad de 91 a 94% y una especificidad del 89%. No son absolutos, la ausencia de estos no excluye el diagnóstico de la enfermedad ya que en etapas precoces pueden estar ausentes. (11)

1.5. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En ausencia de tratamiento, los síntomas suelen evolucionar de manera progresiva, alternándose períodos de exacerbación («brotes sintomáticos») con períodos de relativa calma. Sin embargo, en una minoría de los casos desaparecen de manera espontánea («remisión espontánea») o bien, por el contrario, se acentúan incesantemente y con notable rapidez.

En las fases más avanzadas, conforme las lesiones afectan al cartílago articular y los huesos, la limitación de la movilidad de las articulaciones se acentúa y aparecen las deformaciones esqueléticas. En estas fases, a diferencia de lo que ocurre en los inicios de la enfermedad, las lesiones son irreversibles, aunque a menudo tanto las limitaciones de la movilidad como las deformaciones esqueléticas pueden corregirse, hasta cierto punto, mediante diversos tipos de intervenciones quirúrgicas.

En las fases avanzadas también pueden presentarse diversas complicaciones que afectan a los tejidos vecinos, en particular los tendones (las bandas fibrosas

mediante los cuales los músculos se insertan en los huesos). Las más comunes son la tendinitis (inflamación de un tendón) y la rotura de tendón.

- 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 un paciente mediante el conteo de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, un reactante de fase aguda (eritro-sedimentación o proteína C reactiva), y valoración global del paciente. Con el DAS 28 se obtiene un número en una escala del 0 al 10 el cual indica que dice cuál es la actividad de la enfermedad: (12)

< 2.6:	Remisión
2.6 – 3.2:	Actividad leve
3.2 – 5.1:	Actividad moderada
> 5.1:	Actividad elevada

Índice de actividad de la enfermedad: DAS 28.

La fórmula para calcular el DAS 28 es:

$$DAS28=0.56*_{/}((\text{Í}28)+0.28*_{/}(\text{I}28)+0.70*\ln(\text{VSG})+0.014*\text{EG}$$

Conteo de articulaciones dolorosas (d).
Conteo de articulaciones inflamadas (i).
Velocidad de sedimentación globular (VSG).
Evaluación global por parte del paciente (EG).
Logaritmo natural (ln).

Fuente: Sociedad Ecuatoriana de Reumatología / Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. 2º Edición. Órgano de difusión para lectores 2010. Ecuador

- Evaluación de la función física

Una serie de cuestionarios han sido utilizados para la evaluación del estado funcional de los pacientes con AR. El HAQ es un cuestionario utilizado muy frecuentemente que valora la capacidad del paciente para realizar diferentes tipos de actividades y ha probado ser útil en múltiples aplicaciones, desde el monitoreo de la práctica clínica diaria, hasta la predicción de la mortalidad,

incapacidad, costos, eficacia terapéutica y discapacidad a corto plazo. El HAQ es fácil de realizar y es sensible al cambio en cortos periodos de tiempo (13).

- Evaluación radiográfica

La evaluación radiográfica es una medida de desenlace muy importante porque refleja el daño articular a lo largo de la enfermedad.

Los pacientes pueden presentar erosiones entre 15 y 30% de los casos durante los primeros tres meses de la enfermedad y hasta el 75% de los casos a los dos años.

Existen métodos validados (Índice de Sharp Van der Hide) para determinar la progresión radiológica de la enfermedad que son ampliamente usados en estudios clínicos

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Se deben considerar los siguientes factores:

- Sexo femenino.
- Título elevados de FR.
- Reactantes de fase aguda persistentemente elevados.
- Presencia de anti CCP.
- Genotipo HLA-DRB1
- Bajo nivel socioeconómico.
- Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
- Detección precoz de erosiones radiológicas.
- Grados elevados de discapacidad.

- Presencia de manifestaciones extraarticulares.
- Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (≥ 3 meses). (14)

1.6. PATOGÉNESIS

Las manifestaciones clínicas inician con la activación de los leucocitos (citoquinas) en el líquido sinovial, que cuando son activados producen el dolor e inflamación. Las citoquinas atraen otras células inmunológicas al sitio, activan células residentes, y causan un exceso en la producción del líquido sinovial.

Los mecanismos que protegen al organismo de infecciones o malignidades son los mismos que causan la destrucción del cartílago en la artritis reumatoide, por lo que ésta es una patología inmunitaria. En estos pacientes, estos mecanismos de destrucción tisular atacan tejidos normales en lugar de microorganismos invasores o células malignas.

Estos procesos de destrucción están mediados por las células T, e incluyen la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la activación de células T citotóxicas, macrófagos, y otras células capaces de producir metaloproteinasas que digieren el cartílago. Los neutrófilos son las células predominantes en el fluido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, que destruyen patógenos que causan la liberación de radicales libres del O_2 .

Las células T y los macrófagos en el tejido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide también producen varias citoquinas que dañan el tejido directamente o por medio de una cascada de reacciones, tales como la inducción enzimática. Las citoquinas asociadas a TH1 y TH2 median la inflamación en la cápsula sinovial y el daño en los tejidos articulares.

Las células T llegan a la articulación por un proceso complejo que media el paso de las células a través del endotelio vascular hasta el tejido sinovial. En este proceso, las células T se adhieren al lumen del vaso capilar por medio de

moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales. Esto resulta en la translocación de las células T hacia el líquido sinovial. Después que estas células han llegado al sinovio, pueden interactuar con los macrófagos tipo A de los sinoviocitos; como consecuencia de esta interacción, se activan otras células T y se producen varias citoquinas.

Estas alteraciones inmunológicas pueden llevar a la producción del factor reumatoideo (es una inmunoglobulina M (IgM) que funciona como un auto-anticuerpo contra la IgG) formando complejos inmunitarios. Estos complejos aparecen en el suero de los pacientes generalmente al inicio de la enfermedad. La severidad de la enfermedad corresponde a los altos valores del factor reumatoide y una respuesta autoinmune más acentuada. (15)

El recubrimiento sinovial es un tejido vascularizado que sella la articulación, manteniendo una presión negativa y asegurando la presencia de fluidos lubricantes en el espacio articular. La falta de una membrana basal real alrededor de los capilares sinoviales, permiten que se acumule líquido sinovial, permitiendo que se acumulen células inflamatorias en el sinovio reumático. Los leucocitos y los macrófagos entran a la membrana sinovial a través de varios procesos:

- Adhesión a las paredes de las células endoteliales
- Migración a través de esta pared
- Extravasación hacia los tejidos, proceso al cual contribuyen las citoquinas (interleucina-1 β y el factor de necrosis tumoral) al alterar la expresión de las moléculas de adhesión.

La membrana sinovial en pacientes con AR es hiperplásica, la vasculatura se encuentra aumentada y hay un infiltrado de células inflamatorias (células T CD4+), principales responsables de la respuesta inmune mediada por células.

La principal función del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-II) es la presentación de péptidos antigénicos a las células CD4+, con lo cual se propone fuertemente que la AR es causada por un antígeno artritogénico no

identificado. El antígeno puede ser exógeno (como una proteína viral) o una proteína endógena.

Las células T CD4+ (células de memoria) se acumulan en el tejido sinovial, y podrían estar involucradas en la patogénesis de la artritis reumatoide, al mediar reacciones de hipersensibilidad retardada, o ayudando a la producción de anticuerpos (incluyendo el factor reumatoide) y la diferenciación de células B, o ambas (10).

Estas células T CD4+ producen citoquinas pro-inflamatorias (como IL-2, IL-8, IL-6, interferón gama, FNT alfa y otras), así como citoquinas que activan a los linfocitos B, atraer neutrófilos, elevar el nivel de factor reumatoide y la proteína C reactiva.

El FNT-a y la IL- 1 β están directamente relacionadas con la destrucción de los tejidos: la interleucina lo hace directamente por medio de metaloproteinasas, que se relaciona con la destrucción del cartílago articular; y el factor de necrosis tumoral por medio de sus efectos citotóxicos. Además, la IL-1 y el FNT-a inhiben la producción de inhibidores de metaloproteinasas por los fibroblastos sinoviales. Estas acciones generan el daño en la articulación. Asimismo, el FNT-a estimula el desarrollo de osteoclastos (responsables de la degeneración del hueso).

Se cree que la activación de macrófagos, linfocitos y fibroblastos, así como sus productos, pueden estimular la angiogénesis, lo cual podría explicar el aumento de la vascularidad encontrado en la cápsula sinovial de pacientes con AR.

El óxido nítrico es un neurotransmisor que mantiene el tono vascular, se encuentra aumentado en el plasma y en los macrófagos sinoviales de los pacientes con artritis reumatoide. Causa la apoptosis de los condrocitos, afecta la proporción TH1/TH2, y juega un papel importante en otros procesos inflamatorios y destructivos.

La apoptosis aumenta en el tejido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide. Dado que la AR es de etiología autoinmune, se emplean medicamentos inmunosupresores no específicas para aminorar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide.

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

Primera fase: Inflamación sinovial y peri-sinovial.

Caracterizada por:

- Edema del estroma sinovial
- Proliferación de células sinoviales
- Gran infiltración de células redondas
- Exudado fibrinoso en la superficie sinovial
- Daño de pequeños vasos
- Microfocos de necrosis.

Segunda fase: proliferación o desarrollo de pannus

Si la inflamación persiste se desarrolla tejido granulatorio, exuberante, llamado pannus. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por dos mecanismos:

- Desarrollo de tejido granulatorio con destrucción directa del cartílago articular.
- Liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos.

Tercera fase: fibrosis y anquilosis

1. En ella se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido granulatorio se convierte en tejido fibroso. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). Son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos en esta etapa. (16)

CAPÍTULO II:

2.1. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA

Hasta hace unos años la AR era considerada una enfermedad benigna y su tratamiento básicamente era antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), corticoides y como último inmunosupresores que actualmente denominamos fármacos antirreumáticos 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 o modificar 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 especialmente Metrotexate pueden detener la enfermedad e incluso llevar al paciente a la remisión.

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.

Son muy importantes las medidas generales de educación, reposo adecuado, terapia física y terapia ocupacional. A todos los enfermos con AR se les debe aconsejar para que alternen períodos de reposo (de modo de disminuir la inflamación debida a estrés mecánico) con períodos de actividad articular (para mantener los rangos de movilidad articular y la potencia muscular). Hay que individualizar cada paciente para indicar férulas de reposo en la muñeca, bastones, muletas o aparatos ortopédicos de apoyo.

Existe consenso general acerca de que la progresión radiológica con destrucción gradual del cartílago y del hueso, que conduce a deformación articular, ocurre invariablemente en la mayoría de los pacientes.

Los estudios prospectivos a largo plazo en la AR señalan una declinación progresiva de la capacidad funcional a lo largo del tiempo.

Sin embargo, en los últimos años, la introducción del concepto de tratamiento precoz, rigurosamente controlado y agresivo junto con el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, está cambiando este pronóstico tan ominoso de la enfermedad, ya que el porcentaje de remisión ha ido aumentando y la aparición de erosiones se retarda notablemente.

Esta situación exige que en la AR se establezca el diagnóstico correcto rápido para iniciar un tratamiento oportuno. Hay un grupo minoritario de enfermos que hacen una evolución más benigna, pero eso no es lo más frecuente.

Los objetivos terapéuticos actuales incluyen la disminución del dolor, el mantenimiento de la función articular y evitar la progresión de la enfermedad. Para ello se insiste en el diagnóstico precoz y un tratamiento integral con introducción temprana de fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad. (17)

Los tratamientos farmacológicos disponibles son:

- Tratamientos antiinflamatorios: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides.
- Tratamientos remisivos de la enfermedad: FARMES y terapias con biológicos.
- Terapias biológicas: la acción de estos fármacos está dirigida contra las citoquinas pro-inflamatorias, la activación de linfocitos T o la depleción de linfocitos B.
- Fármacos anticitoquinas: contra el TNF (antiTNF): etanercept, infliximab y adalimumab.

- Inhibidor de la IL-1: anakinra.
- Anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab
- Modulador de la activación de linfocitos T: Abatacept
- Anticuerpo monoclonal contra linfocitos B: Rituximab. (18)

CAPÍTULO III:

3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE AGENTES BIOLÓGICOS.

Los FARMES biológicos integran un grupo de medicamentos muy novedosos que se elaboran mediante procedimientos de ingeniería genética y que resultan muy eficaces tanto para frenar el proceso inflamatorio de la membrana sinovial como para prevenir el daño articular en la AR, sobre todo cuando se administran combinados con metotrexato u otro FARMES.

Los FARMES biológicos más utilizados son los que actúan contrarrestando o bloqueando el TNF- α , una proteína que participa de forma muy activa en los procesos inflamatorios, como es el caso de la inflamación de la membrana sinovial. En disposición del IESS-Loja tenemos cinco fármacos: Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab y Tocilizumab.

Los FARMES biológicos no se administran por vía oral, sino mediante inyecciones subcutáneas o endovenosas con una frecuencia de una o dos veces por semana en el caso del Etanercept, de una cada dos semanas en el caso del Adalimumab y de una cada ocho semanas en el caso del Infliximab.

Los FARMES biológicos no suelen generar efectos adversos graves, aunque a menudo producen picor o reacciones alérgicas leves en las zonas de la piel en donde se aplica la inyección y pueden favorecer el desarrollo de infecciones, sobre todo en los pulmones. Cabe destacar que estos fármacos pueden no estar recomendados en algunos pacientes con AR, por ejemplo en aquellos que tienen

una insuficiencia cardíaca avanzada. Hay otros FARMES biológicos que no actúan sobre el TNF- α , sino sobre otros elementos que promueven la inflamación, y que a veces se utilizan en el tratamiento de la AR, como es el caso del rituximab, el abatacept y el tocilizumab.

Naturalmente, es el reumatólogo quien se encargará de indicar estos medicamentos, de combinarlos entre sí o bien con otros fármacos siempre que lo estime oportuno, aunque es aconsejable que el paciente conozca la medicación que toma y participe en las decisiones relativas al tratamiento de su enfermedad.(19)

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INICIO DE ACCIÓN	TIEMPO PARA EVALUAR ACTIVIDAD	DOSIS RECOMENDADA
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra TNF-alfa	2 semanas	3 meses	3 mg/Kg cada 0, 2, 6 semanas (inducción). Luego cada 8 semanas
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humanizado para el TNF-alfa	2 semanas	3 meses	40 mg subcutánea cada 2 semanas
Etanercept	Receptor soluble para el TNF-alfa	2 semanas	3 meses	25 mg subcutánea 2 veces/semana
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico contra el CD 20 de los linfocitos B	4 - 6 semanas	24 semanas	2 infusiones IV de 1000 mg (día 1 y 15)
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6	2 semanas	24 semanas	8 mg/Kg infusión EV cada 4 semanas

Fuente: Sociedad Ecuatoriana de Reumatología / Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. 2° Edición. Órgano de difusión para lectores 2010. Ecuador

3.2. AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL IEES

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 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.

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: Tociliizumab. Su utilización requiere una adecuada evaluación del Reumatólogo para prevenir eventos adversos durante la aplicación. Los mismos fármacos biológicos se encuentran actualmente utilizándose en el IESS-Loja.

3.3. CRITERIOS DE ADMINISTRACIÓN

Los tratamientos biológicos están indicados para pacientes con AR activa que no han respondido al uso de al menos dos FARMES, incluyendo MTX o leflunomida, dado en dosis máximas por un periodo de 12 semanas o que hayan presentado toxicidad o intolerancia a los mismos.

Se define como AR activa un paciente con:

- ≥ 6 articulaciones dolorosas.
- ≥ 3 articulaciones hinchadas.
- VSG > 30 mm/h.
- Rigidez matutina que dure 45 minutos o más.
- DAS 28 > 5.1 .

Valoración previa al uso de Biológicos

- Exploración física.
- Búsqueda de tuberculosis activa y contactos familiares sociales.

- Radiografía de tórax
- Serología para hepatitis B y C y HIV.
- Historia de neoplasias, enfermedad desmielinizante, linfoproliferativas.
- No infección activa.
- Hemograma y bioquímica sanguínea(20)

3.4. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN.

Constituyen circunstancias en las cuales se tiene que suspender el tratamiento debido a que la farmacoterapia implantada no es la correcta, entre estos criterios tenemos:

- Falta de respuesta clínica a las 12 semanas de tratamiento
- Desarrollo de eventos adversos serios relacionados a la droga local o sistémica.
- Enfermedad neoplásica (excepto carcinoma baso celular cutáneo).
- Infección intercurrente grave (suspensión transitoria).
- Embarazo (suspensión transitoria).(20)

3.5. ETANERCEPT (Enbrel)

Es una proteína de fusión de tipo recombinante del receptor soluble p 75 del TNF-alfa humano, que se une e inactiva el TNFalfa. Etanercept se une al TNF-alfa y al TNF-beta bloqueando su interacción con los receptores de TNF-alfa de superficie. Se administra por vía subcutánea en dosis de 25 mg bisemanal o 50 mg una vez a la semana.

Propiedades farmacocinéticas: Su administración es subcutánea y se absorbe lentamente con concentraciones pico en suero aproximadamente a las 50 horas. Su dosis habitual en artritis reumatoide es de 50 mg una vez a

la semana o 25 mg dos veces a la semana separando cada dosis por 72 a 96 horas. 22 El medicamento se distribuye ampliamente, incluido el sinovio. Se elimina lentamente del cuerpo y su vida media es de 70 a 100 horas, aproximadamente, lo que permite su administración una o dos veces a la semana.

En monoterapia es clínicamente más eficaz que placebo y tan eficaz como el MTX. En combinación con MTX es clínicamente más eficaz que MTX en monoterapia a corto plazo.

Demostró ser efectivo para detener el score de erosiones valorado por el índice de Sharp a los 6 y 2 meses. Es bien tolerado, el efecto adverso que ocurre con mayor frecuencia es la reacción en el sitio de inyección. (21)

3.6. INFLIXIMAB (IFX) (Remicade)

Anticuerpo monoclonal quimérico, con 75% de una proteína humana de tipo IgG1k y 25% de origen murino, que se liga con muy alta especificidad al TNF-alfa tanto el soluble como el unido a su receptor de membrana. Es capaz de inducir lisis celular a través de citotoxicidad de las células que expresan TNF-alfa en su membrana, y además, no se liga a la linfoxina-A, por lo que no bloquea otras vías biológicas importantes dentro del sistema inmune.

Propiedades farmacocinéticas: Existe poca información al respecto y está basada en mediciones de las concentraciones séricas mediante ELISA con anticuerpos monoclonales. La eficacia disminuye significativamente cuando la concentración sérica cae por debajo de 1 u/mL. La dosis recomendada en artritis reumatoide es de 3 mg/kg (semanas 0, 2 ,6 y subsecuentemente cada 8 semanas) por vía intravenosa.

IFX y MTX han demostrado ser efectivos en la respuesta de los criterios ACR 20-50 y 70. Su combinación es más efectiva que la monoterapia y han demostrado una mejora significativa de la evolución radiológica. (21)

3.7. ADALIMUMAB (ADA) (Humira)

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

Propiedades farmacocinéticas: Después de la administración subcutánea de adalimumab se produce una absorción lenta que llega a su máximo al cabo de 130 horas, cuando alcanza su concentración óptima de 4.7 u/mL. La vida media promedio del medicamento es de dos semanas, con límites de 10 a 20 días. La adición de Metotrexato reduce la depuración de adalimumab, no se necesita ajustar la dosis del biológico. La dosis recomendada de adalimumab es de 40 mg en dosis única por vía subcutánea cada dos semanas. La combinación de ADA + MTX ha demostrado superioridad sobre monoterapia, la eficacia es clínica y radiológica ya que disminuye la progresión radiológica frente a la monoterapia.

Estos tres medicamentos anti TNF han demostrado eficacia clínica y radiológica en pacientes con AR temprana o establecida, solos o en combinación con MTX. No existe evidencia de cuál de estos deba usar primero ya que todos han demostrado su efectividad. Tampoco existe evidencia de que alguno de ellos sea superior.

A pesar de que los medicamentos biológicos demostraron una buena respuesta clínica, funcional y radiológica, existe un grupo de pacientes no respondedores a terapia anti TNF o que presentan contraindicaciones para los mismos, lo cual sugiere que se requieren otras opciones terapéuticas. (21)

3.8. RITUXIMAB (RTX) (Mabthera)

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, llamado también Anti CD 20 que provoca depleción selectiva de los linfocitos B periféricos mediante la unión específica al antígeno CD20 en la periferia celular.

Propiedades farmacocinéticas: En enfermedades auto inmunitarias la dosis recomendada de rituximab es de un ciclo de dos infusiones de 1 gramo cada 15 días, para alcanzar un pico sanguíneo de alrededor de 400-500 u/mL. Rituximab se metaboliza con una vida media de 20 días posterior a la dosis completa y permanece en cantidades detectables hasta seis meses después de su administración. La administración de rituximab disminuye de manera muy importante las células B en sangre periférica, por lo general a niveles de menos de 5 células-B por micro litro. La reducción de células B no se acompaña de cambios importantes en otras células sanguíneas.

Aprobado por la US Food and Drug Administration y la Unión Europea desde el 2006 para el tratamiento en combinación con MTX de AR moderada o severamente activa con respuesta inadecuada a uno o más drogas anti TNF.

Se considerará un retratamiento en aquellos pacientes que presenten recaídas (DAS 28 \geq a 3.2) después de 6 meses del tratamiento inicial. RTX en combinación con MTX tiene eficacia superior a su uso como monoterapia, también ha demostrado inhibición de la progresión radiológica en forma significativa y sostenida. (21)

3.9. TOCILIZUMAB (Actemra)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor transmembrana y soluble de la interleuquina 6 (IL-6) (120). Ha sido aprobado

por la EMEA para el tratamiento de pacientes adultos con AR moderada a severa que no han respondido o fueron intolerantes a terapias previas con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral.

En estos pacientes, tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en casos de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con el mismo no sea adecuado. La dosis recomendada para adultos es de 8 mg/Kg una vez cada cuatro semanas en infusión i.v. de una hora de duración.

Los estudios han demostrado que el tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES redujo significativamente los síntomas de la AR así como una progresión del daño articular tres veces menor en comparación con aquellos tratados solamente con MTX.

En la AR, se observó un rápido descenso de la PCR y variaciones en otros parámetros biológicos dependientes de la IL-6, como un aumento del colesterol y reducción de las plaquetas y los neutrófilos circulantes sin mayor connotación clínica. La infección grave es el efecto adverso serio más habitual, pero su frecuencia fue relativamente baja en todos los grupos terapéuticos. (21)

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

A. Diseño del estudio.

El presente estudio es descriptivo; transversal y prospectivo, realizado en la provincia de Loja, cantón Loja, en el hospital del IESS, en el área de Reumatología, durante el periodo de noviembre del 2012 a abril del 2013. La población estudiada fueron 200 pacientes que presentan Artritis Reumatoidea y tienen tratamiento a base de fármacos biológicos, los cuales son administrados en el área de biológicos, la población estudiada reunió las características que se necesitaba al momento del estudio y fueron valoradas para determinar su evolución con el DAS 28, que es una herramienta de clinimetría para la evaluación global del paciente con AR.

B. Población y muestra

La población estudiada fueron todos los pacientes que presentan Artritis Reumatoidea, a los cuales las terapias anteriores con otros fármacos que no sean biológicos, no tuvieron un buen resultado. Y que actualmente se encuentren recibiendo agentes biológicos para lograr la remisión de su enfermedad.

Las características consideradas al momento de la investigación cumplieron con criterios de inclusión como de exclusión, los cuales fueron;

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Son todos los pacientes con Artritis Reumatoidea atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Manuel Y. Monteros.
- Pacientes sometidos a Terapia Biológica como tratamiento

CRITERIOS EXCLUSIÓN:

- Pacientes que acudan al servicio de Reumatología con otro tipo de patología que no sea Artritis Reumatoidea
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con tratamiento Inmunosupresor
- Pacientes con complicaciones al tratamiento
- Pacientes con patologías psiquiátricas.

C. Procedimientos.

Para la recolección de datos se utilizó una ficha de recolección de datos (Anexo 1), los datos fueron directamente recogidos del registro de pacientes que acuden al área de Reumatología, las evoluciones se realizaron al momento de la administración de la terapia biológica, todo esto se realizó con el permiso del director del Hospital, como del médico tratante el Reumatólogo Dr. Edgardo Celi, también al momento de la observación se lo realizo con el consentimiento informado hacia los pacientes (Anexo 2), fue necesario la utilización del sistema S400, que es la base de datos de las historias clínicas de los pacientes afiliados al IESS, posteriormente se identificó las variables a ser estudiadas, en el análisis de la evolución clínica, se utilizó el DAS28 herramienta de clinimetría para valoración de pacientes con AR, donde se obtiene un promedio a base de número de articulaciones dolorosas/28, número de articulaciones inflamadas/28, EVA evaluación global de dolor del paciente, y VSG (velocidad de sedimentación globular). Se obtuvo este promedio y se clasifico a la enfermedad en remisión, leve actividad, moderada actividad y elevada actividad.

Se obtuvo la información y se procedió a:

La introducción de datos a través de tablas realizadas en Microsoft Excel y luego al procesamiento de la información, realizando el análisis crítico en Microsoft Word.

Elaboración de tablas con porcentajes de datos finales realizadas en Microsoft Excel, y discusión de resultados en Word.

6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

TABLA N°01

FARMACOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA

FARMACOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA		
	N° DE PACIENTES	%
ANTICUERPOS ANTI TNF-ALFA	152	76 %
ANTICUERPO MONOCLONAL QUIMERICO CONTRA CD 20	36	18%
ANTICUERPO MONOCLONAL INHIBIDOR IL-6	12	6%
TOTAL	200	100%

FUENTE: Datos obtenidos en el IESS- Loja en el departamento de Administración de Biológicos del servicio de Reumatología
ELABORADO POR: Robinson Iván Llanes Sarango

ANÁLISIS:

Los fármacos biológicos utilizados en el IESS-Loja para tratar la AR, tenemos con mayor predominancia de utilización de los Anticuerpos Anti TNF-alfa, con un 76%, también encontramos otros biológicos que son los anticuerpos contra CD 20 con un 18% y por último los Anticuerpos Inhibidor de la IL-6 con un 6%.

TABLA N°02

NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS DE FARMACOS BIOLÓGICOS A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA

NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS DE FARMACOS BIOLÓGICOS A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA				
	N° DE DOSIS ADMINISTRADAS		TOTAL	%
	1 - 5	6 - >		
ANTICUERPO ANTI TNF-ALFA	90	62	152	76 %
ANTICUERPO MONOCLONAL QUIMERICO CONTRA CD 20	29	7	36	18 %
ANTICUERPO MONOCLONAL INHIBIDOR IL-6	6	6	12	6%
TOTAL	125	75	200	100%

FUENTE: Datos obtenidos en el IESS- Loja en el departamento de Administración de Biológicos del servicio de Reumatología
 ELABORADO POR: Robinson Iván Llanes Sarango

ANÁLISIS:

Las dosis administradas en cada fármaco biológico nos dieron los siguientes resultados; que se observa que la mayoría de la población ya se ha administrado de 1 -5 dosis, con un 62,5% y que en otro grupo poco menor ya tienen más de 6 dosis de fármaco administrado, correspondiente al 37,5% de la población investigada y que actualmente siguen en el tratamiento.

TABLA N°03

EFFECTOS ADVERSOS QUE SE HAN PRESENTADO EN LA ADMINISTRACION DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA

EFFECTOS ADVERSOS QUE SE HAN PRESENTADO EN LA ADMINISTRACION DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IESS-LOJA																												
N° DE PACIENTES																												
	Ningún efecto adverso	%	Cefalea	%	Hipotensión	%	Hipertensión	%	Febrícula	%	Náuseas	%	Vomito	%	Tos	%	Dolor en miembros	%	Dolor precordial	%	Prurito	%	Edema	%	Taquicardia	%	TOTAL	
ANTICUERPO ANTI TNF-ALFA	139	69.5%	3	1.5%			2	1%			2	1%	1	0.5%					2	1%					3	1.5%	152	
ANTICUERPO MONOCLONAL QUIMERICO CONTRA CD 20	16	8%			5	2.5%	2	1%	4	2%	1	0.5%	1	0.5%	2	1%	2	1%	1	0.5%	1	0.5%	1	0.5%			36	
ANTICUERPO MONOCLONAL INHIBIDOR IL-6	8	4%	1	0.5%											1	0.5%	2	1%									12	
TOTAL	163	81.5%	4	2%	5	2.5%	4	2%	4	2%	3	1.5%	2	1%	3	1.5%	4	2%	3	1.5%	1	0.5%	1	0.5%	3	1.5%	100 %	200

FUENTE: Datos obtenidos en el IESS- Loja en el departamento de Administración de Biológicos del servicio de Reumatología
 ELABORADO POR: Robinson Iván Llanes Sarango

ANÁLISIS:

En los resultados obtenidos podemos observar que los fármacos biológicos mejor tolerados y que no presentaron efectos adversos en los pacientes que se les aplica la terapia biológica son los Anticuerpos Anti TNF- alfa, en cambio los otros fármacos biológicos presentaron en algunos casos; cefalea, hipertensión, náuseas y dolor precordial, taquicardia, hipotensión, febrícula, tos, dolor en miembros, prurito y edema. Efectos adversos que se presentaron con la administración del biológico y que se los pudo resolver de manera temprana y rápida a fin de evitar complicaciones más graves.

TABLA N°04

CUMPLE CRITERIOS DE APLICACIÓN DE FARMACOS BIOLÓGICOS A PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA EN EL IEES-LOJA

	N° DE PACIENTES	
	SI	NO
ARTICULACIONES INFLAMADAS	200	0
ARTICULACIONES DOLOROSAS		
REACTANTES DE FASE AGUDA ELEVADOS		
RIGIDEZ MATUTINA		
DAS 28 > 5.1		
TOTAL		

FUENTE: Datos obtenidos en el IEES- Loja en el departamento de Administración de Biológicos del servicio de Reumatología
 ELABORADO POR: Robinson Iván Llanes Sarango

ANÁLISIS:

Todos los pacientes presentaron los criterios necesarios para acceder a la terapia biológica para tratar la AR, fueron previamente evaluados por parte del médico especialista. Encontrando que se cumplían adecuadamente los criterios clínicos para aplicación de biológicos como medida terapéutica a su enfermedad.

TABLA N°05

EVOLUCIÓN CLÍNICA SEGÚN DAS 28 CON LA ADMINISTRACION DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TERAPIA BIOLÓGICA

EVOLUCIÓN CLÍNICA SEGÚN DAS 28 CON LA ADMINISTRACION DE FÁRMACOS														
	EVOLUCIÓN ANTERIOR	EVOLUCIÓN ACTUAL	%	EVOLUCIÓN ANTERIOR	EVOLUCIÓN ACTUAL	%	EVOLUCIÓN ANTERIOR	EVOLUCIÓN ACTUAL	%	EVOLUCIÓN ANTERIOR	EVOLUCIÓN ACTUAL	%	TOTAL	
	DAS 28 4-5	REMISIÓN DAS 28 < 2.6		DAS 28 5.1-6	ACTIVIDAD LEVE DAS 28 2.6 – 3.2		DAS 28 6.1-7	ACTIVIDAD MODERADA DAS 28 3.2– 5.1		DAS 28 >7.1	ACTIVIDAD ELEVADA DAS 28 >5.1			
ANTICUERPO ANTI TNF-ALFA	7	7	3.5%	52	52	26%	89	89	44.5%	4	4	2%	152	
ANTICUERPO MONOCLONAL QUIMÉRICO CONTRA CD 20	3	3	1.5%	13	13	6.5%	19	19	9.5%	1	1	0.5%	36	
ANTICUERPO MONOCLONAL INHIBIDOR IL-6	2	2	1%	8	8	4%	1	1	0.5%	1	1	0.5%	12	
TOTAL	12	12	6%	73	73	36.5%	109	109	54.5%	6	6	3%	100%	200

FUENTE: Datos obtenidos en el IESS- Loja en el departamento de Administración de Biológicos del servicio de Reumatología
 ELABORADO POR: Robinson Iván Llanes Sarango

ANÁLISIS:

En los resultados obtenidos en base a la evolución clínica según el DAS 28 tenemos que los pacientes se encuentran en mayor predominancia en actividad leve y moderada de su enfermedad y en pocos casos se encuentran en criterios de remisión de la enfermedad, en si la evolución clínica de los pacientes es muy favorable teniendo en cuenta los años de evolución que presenta su enfermedad y sus índices de DAS 28 anteriores a la terapia biológica.

DISCUSIÓN.

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, que se asocia a afectación en la calidad de vida y a un incremento de la morbimortalidad. Los tratamientos actuales son de tipo remitivos para así evitar complicaciones y prevenir discapacidades mayores que se podrían originar en la economía del paciente. Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la ACR (American College of Rheumatology) y EULAR (European League Against Rheumatism) se focalizan en identificar los pacientes en sus etapas iniciales.

Recientemente la AR se ha asociado a aumento de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria y se considera factor de riesgo de mortalidad prematura en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos se corroboran con la literatura revisada debido a que características de género y edad, se relacionan con lo escrito por investigadores en varias publicaciones, en el estudio actual realizado en el Hospital Manuel Ygnacio Monteros IESS-Loja encontramos la relación de 4 a 1, teniendo mayor predominancia del género femenino sobre el masculino, la edad de presentación es a partir de la cuarta década de la vida, aunque también se ha encontrado a pacientes bajo este rango de edad que se encuentran ya afectados.

Existe una asimetría en cuanto a su cobertura asistencial debido a que en su mayoría están cubiertos por el seguro general y en menos frecuencia tenemos los otros tipos de seguros, también los pacientes investigados presentaron múltiples tratamientos con FARMES previos que no dieron un resultado factible. Cabe destacar que la nutrición de un paciente portador de AR tiene que ser muy estricta y evitar alimentos que provocan exacerbación del cuadro y genera molestias e interrupción de la acción normal del fármaco biológico. Se observó una población que asocia múltiples comorbilidades (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Trastornos tiroideos, entre otros) que incrementa aún más el riesgo cardiovascular y su morbimortalidad.

Los fármacos biológicos que dispone actualmente el IESS-Loja, contribuyen no solo al área de Reumatología, sino que también son utilizados por parte de Hematología, Dermatología, Oncología, y Traumatología dentro del arsenal terapéutico de biológicos estudiados encontramos: Anticuerpos anti FNT-ALFA, Anticuerpo Anti CD 20 y Anticuerpo inhibidor de IL-6, ubicados en orden de frecuencia, respectivamente de su aplicación a los pacientes con AR.

Los fármacos biológicos son administrados bajo protocolos específicos para cada fármaco, los cuales son controlados y valorados por la enfermera jefe de esta área, para garantizar el manejo adecuado, su aplicación, monitoreo y recuperación del paciente. La elección del fármaco biológico a utilizar en el paciente, el médico especialista se basa en consensos, que se van actualizando periódicamente, o en publicaciones científicas. Por tanto para la elección del fármaco biológico habrá que basarse según la situación clínica, las condiciones del paciente, la experiencia del médico y lógicamente consensuar con el paciente. No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. Los fármacos biológicos normalmente se utilizan cuando ha fallado los tratamientos clásicos.

La evaluación del tratamiento con biológicos a los pacientes portadores de AR, se lo realizó mediante el DAS28, la población fue de 200 pacientes, 154 mujeres, y 46 hombres, los cuales presentan AR de largo tiempo de evolución y que actualmente en la terapia biológica han encontrado una mejoría a su cuadro base, es decir que se valoró de como tuvieron mejoría en su estado de salud en relación de cómo se encontraban antes de recibir la terapia; teniendo como resultados que el 6% se encuentran en estado de remisión de la enfermedad, el 36,5% se ubica en actividad leve de la enfermedad, con el 54.5% tenemos en actividad moderada de la enfermedad y solo un 3% en actividad elevada. Los fármacos mejor tolerados fueron los Anticuerpos Anti FNT-Alfa sin presentar efectos adversos, mientras que el resto de fármacos presentaron efectos como cefalea, náuseas, vómitos, febrícula, entre otros los cuales no pasaron a

mayores y pudieron ser controlados fácilmente sin presentar complicaciones. El cambio de droga, su principal causa fue la falla de tratamiento que se presentó en un 2% de la población, en si los fármacos biológicos han tenido una buena aceptación y ayudan de manera favorable y satisfactoria en lograr la remisión de la enfermedad ya que casi del 42.5% de la población se encuentra en criterios de mejoría de leve a remisión de la enfermedad.

Tenemos que los datos obtenidos en la presente investigación se contrastan con investigaciones realizadas a nivel mundial, y otros estudios a nivel nacional que favorecen la actividad y eficacia de los fármacos biológicos en la modificación del transcurso de la enfermedad hasta lograr la remisión y evitar complicaciones. El acceso a los biológicos se ven limitados debido a su alto costo por lo que solo ciertas entidades poseen esta terapia para sus usuarios, en conclusión la nueva terapia biológica impuesta desde el 2009 en el Hospital del IESS-Loja, ha sido de gran beneficio y tiene buena expectativa para los pacientes y el personal médico que lo maneja.

CONCLUSIONES

- La valoración del paciente con AR, se la realizó con el DAS 28, una herramienta de clinimetría necesaria para conocer la evolución clínica del paciente, ante la terapia biológica propuesta. Donde encontramos que el tratamiento ha sido bien aceptado en su mayoría, en forma que los pacientes sometidos a la terapia biológica, han mejorado considerablemente su calidad de vida y estado de ánimo ante la enfermedad, la evolución clínica es muy buena debido a que antes de la terapia biológica los pacientes presentaban índices de DAS 28 altos, y actualmente en la mayoría de pacientes se encuentra en estadios de criterios de mejoría que disminuye de manera considerable el progreso de inflamación articular, dolor articular, discapacidad funcional y deterioro articular de la enfermedad, cabe destacar que los pacientes que cumplieron a cabalidad el tratamiento y cuidados presentan mejores resultados, que los pacientes que no eran muy ordenados y estrictos en cumplir las normas de cuidado que exige la enfermedad.
- Los Agentes biológicos utilizados en el IESS-Loja para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea son; Anti (Factor de necrosis tumoral-alfa) TNF-alfa: Adalimumab, Etarnecept, Infliximab. Anticuerpo monoclonal quimérico Anti CD 20: Rituximab. Anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL-6): Tocilizumab. Los mismos son administrados en los pacientes a través de infusiones intravenosas y por vía subcutánea. El departamento de Biológicos del IESS, se guía y controla esta administración a través de protocolos para cada fármaco, así mismo cada paciente presenta un registro para que acuda a cada cita programada para la administración del biológico. La elección del fármaco depende del Reumatólogo, que valora adecuadamente al paciente rescatando datos importantes como: tratamientos anteriores fallidos, situación clínica, condiciones del paciente, disponibilidad de los fármacos biológicos y la experiencia del médico. También se fundamenta en

consensos y protocolos a nivel mundial, que se van actualizando periódicamente, o en publicaciones científicas, que avalan y garantizan el uso de los fármacos biológicos.

- Los pacientes que son admitidos para que ingresen a recibir la terapia de medicamentos biológicos, tienen que cumplir criterios médicos y administrativos, entre los principales tenemos que el paciente tenga una AR activa con fracaso a tratamientos anteriores, y con un DAS 28 >5.1. Debido que no se podría abarcar un gran número de pacientes, ya que esto generaría mayor inversión económica, porque el tratamiento tiene un alto costo. Al momento de evaluación del paciente se visualiza el riesgo-beneficio y si tiene expectativa de vida, la mala utilización genera una pérdida de recursos que podrían servir para otro paciente en mejores condiciones.

RECOMENDACIONES

- Realizar campañas de educación constante a los pacientes con AR, que son tratados en el Hospital del IESS-Loja para que conozcan mucho más a fondo su enfermedad, sus consecuencias, también promover guías de una adecuada nutrición para que no complique el progreso de la enfermedad.
- Promover en el Hospital del IESS-Loja la formación de un Club de pacientes portadores de AR, que motiven a realizar actividades que los pacientes puedan tolerar para elevar su autoestima, de la misma manera coadyuvar mediante psicólogo si el paciente por su enfermedad base presenta trastornos de ansiedad o depresión.
- Actualizar al paciente sobre el tratamiento al cual está sometido, para que de esta manera se garantice la adherencia al tratamiento por parte del paciente y así tener mejores resultados en la evolución clínica de su enfermedad.
- Promocionar en el Hospital del IESS-Loja la atención y prevención primaria de manifestaciones clínicas que nos podrían indicar, que está en proceso la aparición de AR. Para así tratar de disminuir la morbilidad en nuestra población.
- Difundir acerca de las terapias biológicas, al público en general para que pacientes y personal médico pueda hacer uso de los mismos, con el fin de mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) López A. Tratamiento de la AR con inductores de remisión. Revista Med Chile v. 136 n.11 Santiago nov.2008: 1468-1475
- (2) Sociedad Española de Reumatología/ Artritis Reumatoidea- Guia de la enfermedad para el paciente. 2010 2º Edición- Antonio López Aguado, 4.28029 Madrid. Pág. 101
- (3) Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero JL. Segunda actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2004;pág. 10-14
- (4) Álvarez Lario, Bonifacio (2003) (en español). *El libro de la artritis reumatoide*. Ediciones Díaz de Santos. Pág.45-50
- (5) Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Artritis Reumatoide Proyecto ISS – ASCOFAME. Seguro Social Salud, Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME.
- (6) C. Duro, Elsevier. (2010). Reumatología Clínica. Editorial ELSEVIER España, S.A. pág. 46-48
- (7) Romero Jurado, Manuel. Artritis Reumatoidea información para pacientes y familiares. España 2011. *Complejo Hospitalario de Jaén, Asesor Médico de la Coordinadora Nacional de Artritis*. Pág. 58- 62.

- (8) Ballina J. (coordinador), Ariza-Ariza R., Ballina J. , Carmona L., de Miguel E., García A., García de Vicuña R., Monteagudo I., Naranjo A., Olive A., Riestra J.L., Rosas J.C., Sanmartí R., Tornero J., Úcar E., Vidal J.; “Artritis Reumatoide: Guía de la enfermedad para el paciente.” Sociedad Española de Reumatología. Año 2008.

- (9) Publio Giovanni Saavedra R.1, Gloria María Vásquez D.2. Asociación Colombiana de Reumatología. Revista de Actualización y Revisión. El laboratorio en la evaluación de la artritis reumatoide temprana. VOL. 11 No. 2, junio 2008, pp. 150-155.

- (10) Rojas-Villarraga, Adriana MD*. Calvo Páramo, Enrique MD**. Med Unab. Revista Médica. Imágenes diagnósticas en Artritis Reumatoidea. Medellin- Colombia, junio 2006. pp: 108-117

- (11) Simmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the UK: new estimates for a new century. Rheumatology 2002; 41: 793-800.

- (12) Sociedad Ecuatoriana de Reumatología / Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. 2º Edición. Órgano de difusión para lectores 2010. Ecuador, pág. 6-8

- (13) American College Of Rheumatology ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Reum 2006; 39: 713-722.

- (14) Sociedad Ecuatoriana de Reumatología / Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. 2º Edición. Órgano de difusión para lectores 2010. Ecuador, pág. 9-14.
- (15) C, Ariana Barberá, Domínguez, María del C. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Revista de Actualización. Características e inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. Estado actual en el tratamiento. La Habana- Cuba. 2004; 21:189-201
- (16) Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Sociedad Chilena de Reumatología. Reumatología 2004; 20:112-124
- (17) González-Álvaro I., Hernández-García C., Villaverde García V., Vargas E., Ortiz A.M. y el grupo de estudio en AR; "Variabilidad en el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide en España." Med Clin (Barc) 2002;118(20):771-6
- (18) Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2004;43:906-14.
- (19) Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, et al. Actualización del documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatología Clínica. 2010; pág. 20-25

- (20) Londoño JD, Rueda Gutierrez J, Díaz Cortés M, et al. Recomendaciones del Comité de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia bloqueadora del Factor de necrosis tumoral en artritis reumatoide. Revista Colombiana de Reumatología Vol. 8 No. 3, Septiembre 2001, pp 296-302
- (21) Mora A.Tania Teresa, Andrade O. Lilia, Bourlon C. Rene Alfredo. Revista de Medicina interna de México. Artículo de Revisión. Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. Med Int Mex 2010;26(3):259-268
- (22) Software informático para calcular el score del DAS 28. Link: <http://www.das-score.nl/das28/en/>

ANEXOS

Anexo 1.



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

1. DATOS GENERALES DEL PACIENTE:

Edad:

Género:

Tipo de Seguro:.....

2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Tiempo de la enfermedad:

Manifestaciones clínicas más importantes:

.....
.....

Datos de laboratorio Relevantes:

- VSG Normal () Anormal ()
- PCR Normal () Anormal ()

3. CUMPLE CRITERIOS DE APLICACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA AL PACIENTE

Si ()

No ()

4. USO DE TERAPIA BIOLÓGICA

Fármaco

.....

Dosis

.....

Tiempo de administración

.....

Evolución

.....

Complicación que se ha presentado

.....

Anexo 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....

Con CI.-.....

Firmado abajo y habiendo recibido todas las informaciones en relación con la utilización y destino de la información suministrada para el proyecto de investigación titulado, consiente y conector de mis derechos abajo relacionados, **ESTOY DE ACUERDO** en participar de la mencionada investigación.

1. Se le garantiza al participante recibir respuestas a cualquier pregunta o aclaración de cualquier duda acerca de los objetivos, beneficios y otros aspectos relacionados con la investigación en la cual está participando.
2. Se le asegura plenamente que no será identificado y que se mantendrá el carácter confidencial de la información relacionada con sus declaraciones sin que estas ocasionen un perjuicio en su vida personal.
3. El participante autoriza al investigador, para realizar la evaluación.
4. El participante es consciente y tiene conocimientos de que los resultados a obtener podrán ser utilizados en publicaciones y eventos de carácter científico y que ningún servicio académico o compensación económica será ofrecida por su participación en el estudio.

Tengo conocimiento de lo expuesto anteriormente y deseo participar de **MANERA VOLUNTARIA** en el desarrollo de esta investigación.

Loja.....de.....del 201...

Firma del participante.....

Firma del investigador.....

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

CERTIFICACIÓN.....	I
AUTORÍA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
ÍNDICE.....	V
TÍTULO.....	1
RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	8
CAPÍTULO I	8
GENERALIDADES DE LA AR.....	8
ETIOLOGÍA.....	9
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	10
DIAGNÓSTICO.....	13
EVOLUCÓN Y PRONÓSTICO.....	17
PATOGENESIS.....	20
CAPÍTULO II	24
GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA AR.....	24
CAPÍTULO III	26
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE AGENTES BIOLÓGICOS.....	26
AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL IESS.....	28
CRITERIOS DE ADMINISTRACIÓN.....	28
CRITERIOS DE SUSPENSIÓN.....	29
ETANERCEPT (Enbrel).....	30
INFLIXIMAB (IFX) (Remicade).....	30
ADALIMUMAB (ADA) (Humira).....	31
RITUXIMAB (RTX) (Mabthera).....	32
TOCILIZUMAB (Actemra).....	33
MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN.....	45

CONCLUSIONES.....	48
RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS.....	55
Anexo 1: Ficha de recolección de datos.....	55
Anexo2: Consentimiento Informado.....	55